UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 37

Les syndromes musculaires de l'insuffisance surrénale lente et de son traitement par l'acétate de désoxycorticostérone

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 Janvier 1952

PAR

Yvan-Jean LINVAL

Né le 26 Juillet 1923 à TALENCE (Gironde)

Jury { MM. AUBERTIN, Professeur ..... Président
BROUSTET, Professeur ..... } Juges
SARIC, Agrégé ..... } Juges
BERGOUIGNAN, Agrégé ..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1952

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 37

Les syndromes musculaires de l'insuffisance surrénale lente et de son traitement par l'acétate de désoxycorticostérone

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 Janvier 1952

PAR

Yvan-Jean LINVAL

Né le 26 Juillet 1923 à TALENCE (Gironde)

Jury
- MM AUBERTIN, Professeur ..... Président
- BROUSTET, Professeur ..... } Juges
- SARIC, Agrégé ..... } Juges
- BERGOUIGNAN, Agrégé ..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE
Clinique gynécologique...	MAGITDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	N...
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale..	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)..	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)...	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)....	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie....	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture.	VERGER
Médecine légale et médecine du travail ..	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	N...
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique..	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR FÉLIX LINVAL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ex-Chirurgien Résidant de l'Hôtel-Dieu de Nantes

exemple d'une vie noble et courageuse.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

MADAME GERMAINE LINVAL

Lauréate de l'Académie Française

A LA MEMOIRE DE MON FRERE ARMAND

Croix de Guerre

Médaille Coloniale

A LA MEMOIRE DE MON FRERE CLAUDE

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR ET MADAME CONSTANT DUFOURG

Hommage d'infinie gratitude pour leur délicate bonté.

A Monsieur le PROFESSEUR AGREGE BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux

Croix de Guerre

Officier d'Académie

qui, avec tant de bienveillance et de simplicité, nous a prodigué ses précieux conseils.

A Monsieur le PROFESSEUR AGREGE René SARIC

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Officier de l'Instruction Publique

A Monsieur le PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Médecine Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Officier de l'Instruction Publique

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Les syndromes musculaires de l'insuffisance surrénale lente et de son traitement par l'acétate de désoxycorticostérone

---

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547304_0063

INTRODUCTION

Dans le domaine de la clinique pure, un des meilleurs signes de l'insuffisance surrénale lente, un des premiers mis en valeur, dès 1855, par Addison, est un signe musculaire. C'est l'asthénie.

Cette asthénie que, vers 1890, Abelous et Langlois attribuaient à un empoisonnement du sang, fut longtemps considérée comme la seule manifestation musculaire du syndrome addisonien.

En 1913, cependant, Sezary élargit cette conception trop étroite en réunissant sous le nom générique de « syndromes surréno-musculaires » une série de troubles qui comportaient, outre l'asthénie, certaines formes de myasthénie bulbo spinale et des amyotrophies diffuses.

Beaucoup plus tard enfin, vers 1937, Maranon, reprenant, sous le même titre, les travaux de Sezary, en rajeunit les conceptions pathogéniques, mais n'en modifia guère les conclusions.

Depuis Maranon quelques publications éparses et limitées ont apporté des éléments nouveaux au problème de la pathologie surréno-musculaire.

Vers 1940, Thorn a signalé que des paralysies et des contractures peuvent venir compliquer le traitement de la maladie d'Addison.

En 1950, Hedinger a mis nettement en relief certaines formes cliniques du syndrome Addisonien dominées par la présence de sévères myalgies.

Enfin des conceptions pathogéniques nouvelles ont été appliquées, par VERZAR, en particulier, à l'asthénie.

Mais toutes ces publications fragmentaires, parues au cours des vingt dernières années, sont restées dispersées sans jamais faire l'objet d'aucun travail récapitulatif.

Or, dans la même période, grâce aux chimistes, aux biologistes, aux cliniciens, grâce en particulier aux admirables recherches de REICHSTEIN, de KENDALL, de SELYE et de THORN, on peut dire que les progrès réalisés dans la connaissance des fonctions du cortex surrénal et de ses produits de sécrétion ont dépassé, en richesse et en portée, tous ceux qui furent effectués dans les autres branches de l'endocrinologie.

C'est pourquoi, nous avons pensé que, peut-être, la pathologie surréno-musculaire pouvait être éclairée par ces acquisitions nouvelles.

L'idée nous est alors venue de réunir dans une même étude les différentes manifestations musculaires qui ont été signalées, çà et là, dans la littérature, à propos de la maladie d'Addison ou de son traitement moderne.

Nous nous proposons de les passer en revue l'une après l'autre et de faire, à l'occasion de chacune d'elles, une mise au point des connaissances qui la concernent.

Nous n'avons pas voulu, pour ce travail, emprunter à SEZARY le titre synthétique de « syndromes surréno-musculaires », car ni les syndromes musculaires de l'hypercorticalisme, ni le comportement des muscles de la vie végétative au cours du déficit cortical, ne seront analysés ici.

⁂

Notre étude sera divisée en deux grandes parties :

— Dans la première, nous envisagerons les troubles musculaires qui peuvent apparaître spontanément au

cours de l'insuffisance surrénale lente, en dehors de toute thérapeutique. Ce sont l'asthénie, les amyotrophies et les myalgies.

— Dans la deuxième, nous grouperons quelques troubles musculaires assez rares, de connaissance beaucoup plus récente, qui surviennent uniquement au cours du traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de désoxycorticostérone. Il s'agit de paralysies ou de contractures douloureuses.

Nous insisterons surtout sur l'asthénie, parce qu'elle est, de loin, la manifestation musculaire la plus typique de l'insuffisance surrénale lente, et sur les contractures, parce que notre apport personnel principal, se situe dans ce chapitre sous la forme de deux observations inédites que nous devons à l'obligeance de MM. les Professeurs Aubertin et Broustet. Nous tenons à les en remercier très respectueusement.

Nous adressons aussi à M. le Professeur agrégé Bergouignan, qui eut la gentillesse de nous intéresser à ces deux observations et qui n'hésita pas à nous sacrifier plusieurs heures de son temps précieux, l'expression sincère de notre très vive gratitude.

L'ASTHÉNIE

I. — ETUDE CLINIQUE

L'asthénie est le maître symptôme de l'insuffisance surrénale lente, le plus constant et souvent le plus gênant pour le malade. Elle est à la fois physique et psychique et certains auteurs se querellent pour savoir quelle est celle des deux qui engendre l'autre. Pour Maranon, l'asthénie psychique ne fait que découler de l'asthénie musculaire, la sensation d'impuissance physique produisant la fatigue mentale. Pour Mosso et Maggiora au contraire, ainsi que pour Christensen, la fatigue est un phénomène initialement nerveux. Cette querelle offre peu d'intérêt et il est vraisemblable qu'en réalité le processus est mixte.

Définir l'asthénie addisonienne n'est pas une chose facile, car elle ne possède pas de caractère qui lui soit absolument propre, spécifique. Cependant, d'une manière générale, on ne s'éloigne pas trop de la vérité en lui attribuant deux traits majeurs : la permanence et la distribution globale. Prenons un cas d'intensité moyenne : « Le malade, nous dit Loepper, n'est pas paralysé. Il peut se mouvoir, remuer ses jambes, marcher même. Mais il lui faut faire un tel effort pour accomplir le plus petit mouvement et il en ressent une fatigue si pénible, que le plus souvent on le verra étendu sur son lit, absolument immobile, enfoui sous ses couvertures.... Le sommeil est généralement conservé, mais le malade qui s'est endormi harassé de fatigue, se réveille avec la même sensation de lassitude et la même terreur du moindre mouvement ». La persistance de l'état de fatigue en dépit du sommeil réparateur, l'absence de topographie particulière, caractérisent assez bien à notre avis, l'asthénie addisonienne.

Mais ces caractères manquent parfois de netteté. Le trouble peut être très léger, facilement dissipé par le repos. Il peut aussi se révéler plus marqué pour tel ou tel exercice. Si bien qu'il est assez illusoire de vouloir porter le diagnostic d'asthénie addisonienne sur la simple description du trouble moteur.

***

Les examens paracliniques ne sont pas plus spécifiques. Ils expriment cependant qu'à l'origine de cet état de fatigue intense un dysfonctionnement musculaire est indubitablement en cause. Cela n'implique d'ailleurs nullement qu'il soit seul en cause, et nous reviendrons sur ce point au chapitre de la physiopathologie.

L'épreuve du dynamomètre montre en général que la force musculaire est abaissée, parfois dans des proportions considérables. Mais cette chute n'est pas constante. Dans un certain nombre de cas, les premières contractions s'exercent avec une vigueur normale.

A l'ergographe, les tracés, toujours de forme hyperbolique, traduisent un épuisement extrêmement précoce du muscle sollicité. Cet épuisement rapide n'est pas spécial à l'asthénie addisonienne. Il se retrouve dans la myasthénie d'Erb-Goldflam, avec d'ailleurs plus de netteté.

A l'état normal, chez un sujet bien portant, lorsqu'avec un appareil analogue à celui utilisé en électrocardiographie, on enregistre les courants électriques émis par le muscle pendant une contraction, on s'aperçoit qu'une contraction réflexe produit un accident de cinq millivolts d'ampleur environ et ayant une durée de 50 millisecondes. La contraction volontaire soutenue produit une succession d'ondes d'une fréquence de 150 à 250 par seconde et d'une ampleur variable comprise entre 1 et 3 millivolts. Fournier, Torrents et Austt ont pratiqué cette épreuve

dans un cas de maladie d'Addison. Ils ont constaté au cours de la contraction volontaire que l'ampleur des ondes reste à peu près normale (2,5 millivolts), mais que par contre la fréquence de celles-ci est nettement abaissée (50 par seconde). En somme, tout se passe comme si le muscle mettait plus longtemps à récupérer.

Maranon et ses collaborateurs ont effectué des dosages du glycogène et du phosphagène directement dans le muscle (deltoïde) prélevé par biopsie. Ces recherches portent sur un nombre assez important de cas. Elles ont montré de façon constante que le glycogène et le phosphagène sont abaissés de manière appréciable dans l'insuffisance surrénale lente. Ces résultats présentent surtout un intérêt théorique. En pratique, on n'aura pas souvent recours à la biopsie deltoïdienne pour affermir le diagnostic de la nature de l'asthénie.

Plus intéressants à ce point de vue, sont les dosages pratiqués dans les humeurs.

— Dans le sang, l'acide lactique atteint un taux bien supérieur à la normale (Maranon, Collazo, Gimenez Diaz). Ce chiffre s'élève encore considérablement à l'occasion de l'exercice musculaire. Le retour au taux initial, dans ces conditions, se fait avec une extrême lenteur.

— Dans l'urine, la créatine est à peu près constamment présente (Roux et Taillandier, Rowntree et Snell) à des doses variables selon le moment et l'activité. Normalement, cette substance ne doit pas passer dans l'urine (il va de soi qu'on peut la rechercher dans le sang où elle se trouve aussi en hyperabondance). Par contre, la créatinine est généralement abaissée. De la guanidine a été trouvée dans deux cas graves (Maranon).

Toutes ces perturbations sont le reflet d'un profond dysfonctionnement musculaire lié à l'insuffisance de la se-

crétion corticale. Malheureusement, aucune de ces anomalies n'est spécifique de l'asthénie surrénalienne. Les altérations métaboliques par exemple se retrouvent dans une foule d'affections musculaires. Fernandez Cruz les a signalées dans la polyomyélite; Pages les a constatées dans les myopathies.... autant d'affections qui ne comportent pas de déficit surrénal. Ainsi, nous sommes amenés à nous demander quels sont les critères nous permettant d'affirmer, en présence d'une asthénie, sa nature addisonienne.

***

La réponse à cette question est toute simple. L'asthénie sera de nature addisonienne lorsqu'elle sera accompagnée des autres signes de la maladie d'Addison et lorsque d'autre part, elle obéira, au moins partiellement, à l'opothérapie surrénale. Lorsque ces conditions, qu'il semble un peu puéril d'énoncer, ne sont pas réalisées, il est impossible d'affirmer la nature surrénalienne de l'asthénie.

Nous n'avons pas l'intention ici de traiter le chapitre de la maladie d'Addison. Nous nous contenterons d'en énumérer les symptômes majeurs : mélanodermie, perte de poids, hypotension, crises douloureuses abdominales, quelquefois crises digestives avec vomissements et diarrhée, dont il nous faudra rechercher l'association avec la fatigue. Il est parfois possible de mettre en évidence dans les humeurs les perturbations électrolytiques (chute de Na et Cl, élévation de K). On peut encore assurer le diagnostic par la recherche de calcifications suprarénales, ou par l'étude de l'image obtenue après insufflation d'air dans la loge rénale. Autre épreuve : s'il y a hypo-épinéphrie, quelques jours d'un régime sans sel suffisent à aggraver tous les troubles (Harrop). Enfin, aujourd'hui, à l'aide du test de Thorn, on peut explorer la valeur de la réponse surrénalienne aux injections d'ACTH. Toutes ces recher-

ches permettent de déceler l'insuffisance surrénale et d'y rattacher l'asthénie.

D'un autre côté, lorsque l'adynamie est de nature addisonienne, les hormones surrénales doivent la faire régresser. Ceci n'était pas toujours vrai autrefois, mais l'est davantage aujourd'hui, car nous disposons de préparations efficaces dans la grande majorité des cas. La plus utilisée, l'acétate de désoxycorticostérone (d.o.c.a. en abrégé) n'aurait sur la fatigue de l'animal adrénalectomisé selon les expérimentateurs (Ingle, Kendall) qu'une action partielle et bien inférieure à celle de la cortisone. Chez l'homme malgré tout, elle donne en pratique de bons résultats. Nous pouvons donc juger, d'une manière générale, que l'action heureuse de l'opothérapie capsulaire plaide en faveur de la nature surrénalienne d'une asthénie. A elle seule pourtant, elle n'en permet pas l'affirmation formelle, car il existe, nous le verrons, bien d'autres dystrophies musculaires qui sont influencées par la doca.

C'est pourquoi, en définitive, l'asthénie addisonienne ne peut-être séparée de son contexte symptômatique. Isolée elle perd sa personnalité et devient méconnaissable.

III. — RAPPORTS DE L'ASTHENIE ADDISONIENNE AVEC LES PRINCIPAUX AUTRES TYPES D'ASTHENIE MUSCULAIRE

Après ce qui vient d'être dit au chapitre précédent sur les difficultés rencontrées pour définir avec précision l'asthénie addisonienne, on ne s'étonnera pas de voir quelques auteurs lui prêter une certaine parenté avec d'autres types d'asthénie. Comme nous allons le montrer tout de suite, le rapprochement a été tenté avec la myasthénie pseudo-paralytique bulbo-spinale d'Erb Goldflam, avec les

myopathies et avec certains états d'asthénie passagère survenant à l'occasion d'un surmenage de l'organisme. En réalité, ces tentatives de rapprochement datent surtout d'une époque où nos connaissances et nos techniques d'investigation des fonctions surrénales étaient beaucoup moins avancées qu'elles ne le sont de nos jours. Suscitée par quelques ressemblances purement cliniques, la question qui préoccupait alors les chercheurs, était au fond celle d'une physiopathologie commune : l'insuffisance surrénale, applicable à tous les syndromes précités.

Ce problème pathogénique, après avoir cité les arguments anciens, nous allons le reprendre aujourd'hui et essayer de le résoudre à la lumière des acquisitions de ces dernières années. Nous étudierons successivement les rapports de l'asthénie addisonienne avec la myasthénie, avec les myopathies et finalement avec les asthénies passagères par surmenage de l'organisme.

1° Rapports avec la myasthénie

Il ne nous paraît pas inutile de rappeler pour commencer et très schématiquement, les grandes lignes du syndrome myasthénique.

Dans la myasthénie pseudo-paralytique d'Erb-Goldflam, le trouble musculaire consiste en une fatigabilité extrêmement rapide qui, après quelques contractions de force et d'amplitude d'abord normales, puis progressivement décroissantes, conduit assez vite à l'impossibilité de poursuivre le mouvement. Le muscle est alors comme paralysé. Pourtant, si on le laisse se reposer, il récupère toute sa force jusqu'à la série de contractions suivante. Ces constatations cliniques, les explorations paracliniques par le dynamomètre, l'ergographe ou l'excitation électrique (réaction myasthénique de Jolly) ne font que les confirmer sans y rien ajouter.

Le premier caractère dominant du trouble myasthénique est sa distribution dite bulbo-spinale. Les muscles touchés sont ceux de l'œil (musculature extrinsèque), de la face, de la mastication, de la déglutition, de la phonation, de la nuque et du cou. Accessoirement, quelques muscles du membre supérieur (biceps, extenseur commun) peuvent participer au syndrome. Il est infiniment plus rare de voir le trouble s'étendre aux membres inférieurs ou manquer au niveau de la face. Dans ces cas, le diagnostic est certainement plus délicat à affirmer.

Le deuxième caractère spécial du trouble myasthénique, caractère qui, à l'heure actuelle, a pris une valeur diagnostique incontestée, c'est sa sensibilité spectaculaire à la prostigmine. Dans la grande majorité des cas, il suffit de donner ce médicament pour faire disparaître aussitôt l'asthénie pendant la durée d'action du produit.

Ajoutons que cette affection évolue habituellement, de manière souvent capricieuse d'ailleurs, vers l'aggravation. Les cas de guérison spontanée ou thérapeutique sont très rares.

*
**

Un des premiers, Sezary, reprenant une hypothèse déjà émise quelques années plus tôt par Indemans, tenta de rapprocher l'asthénie addisonienne de celle d'Erb-Goldflam.

Parlant de la myasthénie, il écrit : « Quels que soient les muscles atteints, la manière dont ils sont pris est très particulière; il n'y a au début qu'une simple fatigabilité et le mouvement qui est stoppé par la fatigue peut être repris après quelques minutes de repos. Un degré de plus, il n'y a plus seulement fatigabilité, mais asthénie : même après un long repos, les muscles considérés n'ont plus une force normale... ». « Ainsi, continue-t-il un peu plus loin, il y a de grandes analogies avec l'asthénie addisonienne ». Et il développe son argumentation en faisant remarquer

que certains symptômes de l'insuffisance surrénale lente tels que pigmentation et hypotension, ont été fréquemment observés dans des cas où le diagnostic de myasthénie était absolument légitime. A l'appui de cette opinion, Sezary apporte quelques observations publiées par H. Claude et Cl Vincent, Sitsen, H. Claude et Verdun qui lui paraissent assez démonstratives. Il signale encore que dans beaucoup de cas de myasthénie, l'opothérapie surrénale a une action bienfaisante. Par contre, pense-t-il, l'anatomie pathologique n'éclaire pas beaucoup le problème. Elle est difficile à interpréter dans un sens comme dans l'autre, bien que certaines lésions chroniques des surrénales observées au cours du syndrome d'Erb-Goldflam puissent être retenues.

En conclusion, Sezary estime « qu'un certain nombre de cas de myasthénie sont indépendants de l'insuffisance surrénale, mais que certaines altérations lentes des surrénales amenant leur hypofonctionnement, peuvent soit seules, soit associées à d'autres lésions d'autres glandes endocrines, déterminer un syndrome myasthénique ». Ceci posé, il considère le trouble musculaire, dans les deux affections, comme relevant d'une carence en adrénaline, principe myotonique que la corticale aurait également le pouvoir de secréter.

En 1937, Maranon reprend cette question. Il signale que Buzzard a trouvé des altérations des glandes surrénales dans la myasthénie, que sur le malade en vie Bergman, Jimenez Diaz et bien d'autres ont retrouvé les perturbations métaboliques déjà décrites pour la maladie d'Addison (lactacidémie élevée, créatinurie notable, créatininurie abaissée) et que lui-même a obtenu d'excellents résultats dans un cas traité par le sel et « l'hormone corticale ». Enfin, il ne faut pas oublier, dit-il, que dans l'état thymico lymphatique, si fréquent au cours de la myasthénie « il existe constamment une hypoplasie surrénale ». Et Maranon conclut que toutes ces données permettent d'inclure

l'asthénie pseudo-paralytique dans la pathologie endocrine. « Il s'agit sans doute d'une altération pluriglandulaire à laquelle les surrénales participent d'une façon primordiale ».

***

En bref, voilà, ci-dessus énoncés, quels sont les arguments que nous avons pu recueillir en faveur du rapprochement des deux syndromes asthéniques : celui d'Addison et celui d'Erb-Goldflam. Que faut-il en penser ?

La ressemblance clinique invoquée par Sezary ne nous arrêtera pas longtemps. Sans doute, dans quelques cas, il arrive que le trouble myasthénique se généralise et perde en partie son caractère pathognomonique de récupération par le repos. Alors, il peut ressembler à l'asthénie addisonienne. Mais nous avons bien souligné dès le début de cet exposé qu'il est quasi impossible d'attribuer à l'adynamie cortico-surrénalienne une physionomie qui lui soit propre et qu'il est par conséquent illusoire de vouloir la reconnaître en l'absence des symptômes habituels qui l'accompagnent. C'est pourquoi nous ne pensons pas qu'une simple ressemblance clinique puisse servir de pont entre les deux syndromes. D'ailleurs, pour être objectif, il faut reconnaître que les cas de myasthénie prenant une allure addisonienne par permanence et généralisation du trouble, sont en fait assez rares. Plus exceptionnels encore, s'ils existent, sont les cas d'asthénie addisonienne qui, en adoptant une topographie bulbo-spinale, prennent une allure myasthénique. Une autre constation s'oppose aujourd'hui à cette tentative de jonction clinique des deux syndromes : c'est l'action de la prostigmine. Efficace au maximum en cas de myasthénie, elle est absolument sans effet en cas d'hypo-épinéphrie lente. Mais Sezary ne disposait pas de ce médicament en 1913.

En définitive, ce premier argument, assez artificiellement bâti, et en lui-même sans grand poids, ne peut pas être retenu.

Plus solides, s'ils s'avèrent fondés, sont les arguments qui reposent d'une part sur l'association au trouble myasthénique d'autres symptômes addisoniens, d'autre part, sur l'effet heureux, dans la myasthénie, de l'opothérapie surrénalienne.

En réalité, quand on étudie les observations citées par Sézary pour montrer que des signes d'insuffisance surrénale peuvent s'associer au syndrome d'Erb-Goldflam, on s'aperçoit que ces observations prêtent à discussion.

Dans l'observation de H. Claude et Cl. Vincent, le malade est atteint d'un trouble musculaire rappelant assez la myasthénie par sa topographie (bien que le tronc et les membres soient également intéressés). Mais ce trouble consiste en une espèce de parésie qui ne semble ni s'accentuer par l'effort, ni disparaître par le repos. Le malade est, en outre, porteur d'une pigmentation cutanée assez diffuse sur laquelle les auteurs eux-mêmes font des réserves étant donné le métier antérieur du sujet. Celui-ci travaillait dans une fonderie et maniait à longueur de journée de lourds lingots de cuivre (60 kgs) devant un four brûlant. Il était donc exposé de manière permanente aux radiations lumineuses issues du foyer. A l'examen, cette pigmentation cutanée est le seul signe de la série addisonienne et les auteurs avouent qu'ils « n'ont pas la prétention d'affirmer d'une manière absolue qu'il s'agit d'un syndrome surrénal indiscutable ».

Dans l'observation de H. Claude et P. Verdun, intitulée « asthénie musculaire grave paralytique, après infection cutanée staphylococcique, guérie par opothérapie surréno-hypophysaire », le diagnostic de myasthénie bulbo-spinale n'est pas d'une évidence frappante. Les muscles habituel-

lement touchés par la myasthénie sont respectés. Ce sont les muscles des membres et du cou qui sont affectés, et non pas du syndrome myasthénique classique (fatigabilité à l'effort, récupération au repos), mais là encore d'une espèce de parésie permanente. Il y a aussi une pigmentation étendue des téguments, sans atteinte des muqueuses.

En définitive, ces deux observations ne semblent pas très probantes : dans l'une, c'est le diagnostic d'insuffisance surrénale lente qui est douteux, dans l'autre, c'est celui de myasthénie.

Dans les deux cas, cependant, ce qui est remarquable, c'est l'effet du traitement par l'extrait surrénal (20 à 30 cg. par jour de poudre de surrénale). Il conduisit ces deux malades, en quelques mois, à la guérison complète. C'est, évidemment, un heureux résultat, mais étant donné ce qu'on sait de l'évolution de ces affections, il est peu en faveur des diagnostics posés.

A ces observations citées par Sezary, nous voulons opposer une observation plus récente de myasthénie grave associée à une insuffisance surrénale, observation publiée en 1950 par C. A. Kane et L. Weed.

Il s'agit d'un jeune étudiant américain de 18 ans qui présentait :

— d'une part, une asthénie intense et globale, une mélanodermie cutanée et muqueuse, une tension artérielle à 7 1/2-6, une glycémie à 0,70 gr.; un test de Robinson-Kepler-Power pour l'eau positif; une élimination urinaire des 17-cétostéroïdes à 1 mg par 24 heures.

— d'autre part, un ptosis bilatéral; une ophtalmoplégie externe avec diplopie intermittente; un faciès figé avec réflexes diminués; une déglutition et une élocution extrêmement difficiles.

— Et, à côté de tout cela, un examen neurologique entièrement négatif.

Mais, ce qui est particulièrement frappant dans cette observation, c'est l'évolution des troubles sous l'influence de la thérapeutique. Un traitement par le sel, le sucre et la Doca fut d'abord institué. Il amena très rapidement une sédation des troubles de la série addisonienne, mais le ptosis, l'ophtalmoplégie, les troubles de la mastication et de la déglutition ne furent nullement influencés. Ces mêmes troubles, par contre, régressèrent de manière très considérable lorsque, dans un deuxième temps, de la prostigmine à haute dose fut administrée. Avant de procéder à une implantation, on fut amené à supprimer progressivement le sel et la doca et l'on vit alors réapparaître les signes de la série addisonienne (nausées, anorexie, chute tensionnelle, apathie) sans revoir ceux de la série myasthénique.

Ce sujet, parfaitement stabilisé pendant quelques mois, finit par mourir dans une crise d'asphyxie dont le mécanisme ne put être percé. L'autopsie révéla une atrophie des surrénales (sans lésion tuberculeuse) et un assez gros thymus.

Cette observation, à l'opposé de celles de Sezary, n'est pas du tout en faveur d'une pathogénie commune aux deux syndromes puisqu'il y est montré que l'on peut soigner l'un sans influencer l'autre. Les auteurs concluent à une pure coïncidence de deux états pathologiques distincts, coïncidence qui, pour eux, et contrairement à ce que pense Sezary, est infiniment rare. « A l'exception, disent-ils, d'un cas traité sans succès par l'extrait surrénal, on ne trouve pas un cas de myasthénie grave associée à une insuffisance surrénale dans la littérature ». Tout ceci ébranle sérieusement l'argument de Sezary tendant à fusionner les deux syndromes.

L'action des extraits surrénaux dans la myasthénie n'est pas toujours, comme nous venons de le voir à l'occasion

de l'observation précédente, une réalité. Cependant, les opinions sont partagées, même à l'heure actuelle, sur cette question. Si quelques publications préconisent l'emploi de l'opothérapie surrénale dans la myasthénie, beaucoup d'autres s'accordent pour ne lui reconnaître, dans ce cas particulier, aucune efficacité (Hartmann, Levy-Simpson). A notre avis, il est incontestable que l'extrait a quelques améliorations à son actif (cf. : observation de Roch, Demole et Duchosal). Mais quand nous aurons exposé quelles sont les conceptions pathogéniques actuellement applicables à la myasthénie, nous verrons que ces améliorations peuvent se comprendre sans exiger nécessairement l'existence d'une insuffisance surrénale sous-jacente. Et de la sorte, nous enlevons de sa valeur à l'argument invoquant l'hypo-épinéphrie pour expliquer l'action de l'opothérapie.

Que valent les arguments anatomo-pathologiques et biologiques invoqués par Maranon ou par Sezary ?

Il faut reconnaître qu'aujourd'hui encore l'anatomie pathologique du syndrome d'Erb-Goldflam est assez mal connue. Si Buzzard a relevé dans quelques cas des lésions des surrénales, de nombreux auteurs ont relevé beaucoup plus fréquemment bien d'autres lésions siégeant dans le thymus (Adler, Boman), la thyroïde (Moricheau, Beauchant), l'antéhypophyse (Houssay), le muscle (Lieffmann, Klippel) et même le système nerveux. Ceci incite à la prudence. Devant ce polymorphisme de lésions, nous pensons que le plus sage est de n'en pas tirer de conclusions.

L'état thymico-lymphatique invoqué par Maranon existe effectivement dans un grand nombre de cas de myasthénie. Nous y reviendrons dans un instant. Or, on sait aujourd'hui (Selye) que les glucocorticoïdes, second groupe des hormones surrénales, possèdent, entre autres, le pouvoir de provoquer une lyse du tissu thymo-lymphatique se traduisant en clinique par une diminution de volume du thymus et des ganglions. De là à l'hypothèse de Maranon, il n'y a

qu'un pas. Mais rien, jusqu'à présent, ne permet de franchir ce pas en induisant que toute hyperplasie thymico-lymphatique relève obligatoirement d'un déficit surrénal. Nous pensons pour notre part, que l'hypertrophie du tissu thymo-lymphatique, même lorsqu'elle obéit aux extraits corticaux, peut exister pour son propre compte en dehors de toute insuffisance capsulaire.

Dans la myasthénie et dans la maladie d'Addison, nous dit encore Maranon, on trouve des perturbations métaboliques communes. Ce sont, principalement, la lactacidémie élevée, la créatinurie, la chute de la créatininurie et, dans le muscle, l'abaissement des réserves en glycogène et en phosphagène.

En réalité, cet argument ne peut guère servir à établir une parenté entre les deux syndromes. Nous avons vu que ces anomalies biochimiques ne sont nullement spécifiques de l'asthénie addisonienne. Elles ne le sont pas davantage de la myasthénie. En fait, elles ne sont que les témoins du dysfonctionnement musculaire qui existe dans ces deux affections comme il existe d'ailleurs dans beaucoup d'autres (myosites, myopathies, (polyomyélite) sans rien laisser pour cela présager de leur cause.

Et puisque nous sommes au chapitre des perturbations humorales, nous pouvons noter en passant qu'aucune des perturbations des électrolytes (chute de Cl et Na, élévation de K) de règle dans la maladie d'Addison, ne se rencontre en pratique dans la myasthénie bulbo-spinale. Cela non plus n'est pas très en faveur du rapprochement des deux syndromes.

Avant de conclure et comme dernier argument, nous rappelerons brièvement quelle est, aujourd'hui, la théorie la plus communément admise pour expliquer la genèse du trouble myasthénique d'Erb-Goldflam.

« Les travaux de ces vingt dernières années autorisent à penser qu'il s'agit d'un dysfonctionnement de la fonction myo-neurale. On sait que la transmission de l'influx nerveux moteur au muscle s'établit par l'intermédiaire d'une sécrétion d'acétyl-choline au contact de la plaque motrice. Cette substance représente l'agent nécessaire et immédiat de la contraction musculaire. Elle est rapidement détruite par la cholinestérase normalement présente dans l'organisme. La contraction musculaire se montrera donc anormale, s'il existe un défaut de sécrétion d'acétylcholine ou un excès de cholinestérase... L'efficacité de la prostigmine apporte une confirmation à cette dernière hypothèse, cette substance étant douée de la propriété d'inhiber l'activité de la cholinestérase. D'autres corps, plus récemment expérimentés (tétraéthylpyrophosphate) également anticholinestérasiques, possèdent la même efficacité sur le trouble myasthénique ». (Lhermitte). A l'opposé, le curare, substance considérée comme bloquant la transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, a une action aggravante indiscutable sur le phénomène myasthénique, au point que son emploi a été proposé comme épreuve de diagnostic.

Ainsi, dans cette théorie, le phénomène essentiel engendrant la myasthénie serait un mauvais passage de l'influx moteur du nerf au muscle.

A l'origine de ce trouble de la fonction myo-neurale, « les modifications du thymus représentent le seul facteur étiologique dont le rôle soit bien démontré... Dans 10 % des cas environ, il existe une tumeur du thymus : il s'agit soit de thymocytomes, soit de thymoépithéliomes, soit encore de tumeurs mixtes. Les tumeurs restent de volume modéré et ne compriment habituellement pas le médiastin. Leur extirpation (Adler) est habituellement suivie de la guérison plus ou moins totale de la maladie... Devant les heureux résultats post-opératoires, certains chirurgiens ont

systématiquement pratiqué la thymectomie chez les myasthéniques. Ils ont ainsi mis en évidence un fait d'importance : la fréquence des hypertrophies thymiques simples et des modifications histologiques de glandes macroscopiquement normale ». (Lhermitte).

Nous citerons encore quelques arguments à l'appui de cette théorie :

Un récent travail de Torda et Wolff a établi que les extraits thymiques avaient une action inhibitrice sur la synthèse de l'acétylcholine et, ainsi, pouvaient déterminer l'apparition d'un syndrome myasthénique.

On trouve également dans la littérature des observations de myasthénies indiscutablement améliorées par l'A.C.T.H. et la cortisone. Torda et Wolff, qui en rapportent onze cas, croient que l'activité de l'A.C.T.H. tient d'une part à sa faculté de faire involuer thymus et autres tissus lymphatiques, d'autre part à son aptitude à favoriser in vivo la synthèse de l'acétylcholine. Soffer, qui en présente un cas, n'invoque que la dissolution des lymphocytes thymiques en présence de surrénales intactes. En effet, il obtient une amélioration nette, quoique moins frappante, en administrant trois fois par jour pendant quatre jours, au lieu d'A.C.T.H., 5 cc. de glucocorticoïdes.

On voit tout de suite que ces faits peuvent être exploités pour expliquer, sans faire intervenir une insuffisance des capsules, l'action heureuse, si souvent signalée, de l'opothérapie surrénale dans la myasthénie. Celle-ci agit par l'intermédiaire du thymus qu'elle fait involuer et et dont elle freine, de ce fait, l'hypersécrétion. L'influence inhibitrice qu'exerce cette hypersécrétion sur la transmission de l'influx nerveux est alors levée et la contraction musculaire peut à nouveau se faire normalement. Il reste à expliquer pourquoi la Doca a parfois une action heureuse sur le trouble myasthénique; car la Doca est l'hor-

mone de l'eau et du sel; ce n'est pas la cortisone et, théoriquement tout au moins, elle n'exerce aucune action involutive sur le thymus ?... Cette question reste en suspens. Cependant, il semble que l'efficacité de la Doca est bien moins nette que celle de la cortisone ou de l'A.C.T.H. et on peut dire qu'elle s'exerce à titre purement pharmacodynamique sans préciser comment.

⁂

De tout ce qui précède, il ressort qu'aucun des arguments apportés par les partisans de l'origine surrénale de la myasthénie d'Erb-Goldflam n'est susceptible de résister à la critique et d'emporter la conviction. Nous avons montré :

— que les ressemblances cliniques entre les deux états ne sont nullement probantes...

— que, si l'on y regarde de plus près, la coexistence des deux affections est très rare...

— Que lorsque par hasard cette coexistence se présente, chacune des deux affections réagit pour son propre compte à sa propre thérapeutique...

— que les documents anatomopathologiques ou humoraux mis en avant ne permettent aucunement de relier entre eux les deux syndromes...

— enfin que l'action thérapeutique, quelquefois heureuse, des extraits surrénaux, n'est pas non plus une preuve suffisante, car elle peut s'expliquer différemment.

Nous admettons quela myasthénie bulbo-spinale résulte d'une mauvaise transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, et que la cause de cette mauvaise transmission réside dans une hyperactivité thymique. Nous ne nous cachons pas que cete théorie, fragile, prête a main-

tes critiques. Nous l'adoptons faute de mieux. Cependant, qu'elle soit vraie ou fausse..., un fait demeure que nous voulons souligner : l'action de l'A.C.T.H. sur le thymus prouve bien que les surrénales répondent. Si elles répondent, c'est qu'elles sont en bon état. En conséquence, le syndrome myasthénique ne relève pas d'une dégénérescence corticale. Il n'a donc aucune parenté avec le syndrome addisonien et ce sera notre conclusion.

2° Rapports avec les myopathies

Nous serons beaucoup plus brefs sur cette question, car il nous semble que la myopathie, affection héréditaire et familiale, frappant certains groupes musculaires d'atrophie et d'impotence progressive, ne ressemble guère à l'asthénie addisonienne. Cependant, on l'a quelquefois vue coexister avec des lésions des capsules surrénales ou avec un syndrome addisonien. Nous avons voulu signaler la chose et en citer quelques exemples.

Dans la thèse que Pages a consacrée à l'étude pathogénique des myopathies, on trouve une observation de cette maladie chez un sujet porteur d'une néoplasie destructrice du cortex surrénal. Quelques symptômes présentés par ce sujet appartiennent à la série addisonienne. Ce sont, en particulier, une pigmentation brune du tronc et de la muqueuse jugale et une hypoglycémie. Pages souligne, d'autre part, que, dans la majorité des cas de myopathie, on peut relever des perturbations métaboliques analogues à celles trouvées dans l'insuffisance surrénale lente : (créatinurie, chute de la créatinine sanguine et urinaire, hypoglycémie...) Bien d'autres auteurs ayant fait la même observation ont, selon Pages, incriminé la surrénale à l'origine de ces troubles.

En 1947, Guichard, Creyssel, Contet et Guillermet ont publié un cas de maladie d'Addison typique, compliquée de troubles musculaires réalisant le tableau d'une myo-

pathie à forme fruste, portant sur les racines des membres et sur la région lombaire.

A notre avis, ces observations ne permettent pas de rattacher le trouble myopathique à une insuffisance surrénale. La coexistence des deux affections, étant donnée sa rareté, nous semble purement fortuite. Quant à la créatinurie... et aux autres troubles métaboliques signalés plus haut, nous avons vu qu'ils ne sont nullement spécifiques de l'asthénie surrénoprive. L'extrait surrénal qui les fait régresser dans la maladie d'Addison ne les influence nullement en cas de myopathie (Collazo). Il est sans effet sur le trouble myopathique lui-même et c'est ainsi que dans l'observation de Guichard, etc., la Doca fut active sur le syndrome addisonien et absolument inactive sur le trouble myopathique.

Tout ceci nous amène à conclure que lorsqu'un syndrome addisonien se trouve associé à un syndrome myopathique, ce qui est rare, il s'agit d'une pure coïncidence. Rien, dans les observations qui en ont été publiées, n'autorise à rapprocher les deux affections dans une pathogénie commune.

3° Rapports avec certaines asthénies passagères

Il arrive qu'à l'occasion d'une convalescence (grippe, rougeole), à la suite d'un surmenage physique prolongé, à la suite de chocs émotifs intenses et répétés, ou encore dans bien d'autres circonstances, certains sujets présentent pour un temps plus ou moins long, un état de dépression physique et intellectuelle habituellement modéré, mais parfois si accusé que le patient est confiné au lit. Maranon nous en raporte par exempe le cas suivant : « Nous avons observé, écrit-il, chez un homme de 55 ans, sain, à la suite d'un revers de fortune, une dépression intellectuelle (taxée involutive) et une asthénie musculaire telle qu'elle l'obli-

geait à rester couché presque toute la journée. Créatinurie, 0,7 g. par 24 heures, avec disparition de la créatinine et augmentation de l'acide lactique sanguin (21 mg) et urinaire (7,5 g.). Tension artérielle 12-6 ». Pour Maranon, cette asthénie, primitivement musculaire, est indubitablement provoquée par une hypofonction surrénale passagère. Il en veut pour preuve les troubles métaboliques enregistrés (créatinurie, lactacidémie...), ainsi que l'action de la thérapeutique. Parlant toujours du même malade : « avec de l'extrait cortical et 6 g. de sel par jour, dit-il, une amélioration rapide se fit jour. Au bout d'un mois, bien que sa situation économique ait empiré, son état était absolument normal. La créatinurie n'apparaissait que de façon intermittente et sous forme indosable ». « Ceci, conclut Maranon, démontre l'origine surrénale de beaucoup d'asthénies passagères dites de surmenage et attribuées à un mécanisme nerveux. »

***

Nous ne pensons pas que les arguments biochimiques invoqués par Maranon soient valables et prouvent, en particulier, la précession de la fatigue musculaire sur la fatigue nerveuse. Mais nous partageons son opinion quant à la nature surrénalienne de ces états d'asthénie passagère.

En effet, l'action tonique des extraits corticaux et principalement de la Doca dans ces états, qui, sous leur forme modérée, sont de constatation courante, est à peu près universellement reconnue.

Mais ce qui nous incite davantage encore à admettre cette pathogénie, c'est le fait qu'elle peut trouver place dans le cadre des idées actuelles sur le syndrome général de l'Adaptation (Selye).

On sait que ce syndrome, où le couple hypophyso-surrénal joue le rôle majeur, évolue en trois phases :

— Dans une première phase, dite « réaction d'alarme »,

la surrénale s'hypertrophie et se met à déverser abondamment ses hormones. Alors, après un fléchissement passager (shock), la résistance de l'organisme au stimulus causal et à tous les autres stimuli se relève (contre shock).

— Dans une deuxième phase, dite « de résistance », la résistance au stimulus causal (résistance spécifique) s'accroît et se maintient haute. Mais, dans le même temps, la résistance aux autres stimuli (résistance croisée) fléchit en proportion inverse.

— Dans une troisième phase, enfin, dite « d'épuisement », le cortex surrénal, épuisé, ne peut plus maintenir sa sécrétion à un taux suffisant. Résistance spécifique et résistance croisée s'effondrent.

Ajoutons que la capacité d'adaptation est très variable d'un sujet à l'autre et, pour un même sujet, d'un moment à l'autre, selon les conditions ambiantes et la nature de l'agent « stressant » ; si bien que la phase de résistance peut se trouver considérablement raccourcie dans certaines circonstances.

A la lumière de ces connaissances, on peut trouver une pathogénie surrénale à l'asthénie qui se déclare à la suite de « stress » répétés.

Lorsque le « stress » est de nature infectieuse, toxique, psychique, en somme toutes les fois qu'il ne consiste pas en un surmenage physique, on peut admettre que l'asthénie provient du fléchissement de la « résistance croisée » qui survient à la phase de résistance. Il n'y a pas, alors, à proprement parler de déficit surrénal quantitatif, mais les hormones sécrétées ont acquis une qualité nouvelle. Elles se sont, en quelque sorte, spécialisées dans la lutte contre l'agent « stressant ». Cela équivaut à un déficit qualitatif et il n'est pas interdit de supposer que l'apport exogène d'une hormone synthétique ou préparée à partir d'un animal sain, bref d'une hormone dénuée de cette spécialisation, puisse compenser ce déficit. D'où l'action de la thérapeutique.

Lorsque le « Stress » consiste en un surmenage physique, un fléchissement de la résistance croisée ne peut plus être invoqué. On peut alors admettre que la phase de résistance a été franchie. Arrivées à la phase d'épuisement, les surrénales se montrent quantitativement déficientes et l'asthénie fait son apparition, parfois accompagnée des autres signes de la série addisonienne. L'action de l'opothérapie s'explique alors aisément : elle compense le déficit quantitatif.

⁂

Ainsi, certains états d'asthénie passagère, survenant à la suite de « stress » importants, trouvent une explication dans une déficience corticale momentanée, que celle-ci soit quantitative ou qualitative.

Ces asthénies passagères peuvent donc être rapprochées de l'asthénie addisonienne, puisque, comme elle, elles sont d'origine surrénale. Elles s'en différencient, toutefois, par le fait que les premières sont de nature fonctionnelle et réversibles, alors que la seconde est de nature organique et irréversible.

III. — PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHENIE

Dès sa description princeps, en 1855, l'asthénie addisonienne a été attribuée à un déficit surrénal. Il ne restait plus alors qu'à percer le mécanisme intime par lequel ce déficit aboutissait à l'adynamie. A vrai dire, ce problème assez complexe a quelque peu rebuté la curiosité des chercheurs. Délaissant ce sujet accessoire, ils se sont, par contre, penchés avec intérêt sur l'étude des multiples fonctions dévolues aux glandes surrénales. Par contre-coup, le problème qui nous occupe a profité de ces recherches. En effet, chaque fois qu'une acquisition nouvelle d'importance est survenue dans ce domaine, on a vu naître en même temps une ou plusieurs théories neuves pour expliquer la genèse de l'asthénie.

C'est pourquoi il nous a semblé que la façon la plus claire et la plus logique d'aborder ce problème de la physiopathologie de l'asthénie addisonienne consistait à présenter tout d'abord, par ordre chronologique, et précédées d'un bref exposé des découvertes les ayant engendrées, les différentes théories que cette asthénie a suscitées. En procédant ainsi, nous serons amenés à étudier successivement la théorie donnant à la surrénale un rôle antitoxique, la théorie faisant intervenir une carence adrénalinique et, enfin, celles, plus nombreuses, mettant en jeu un dysmétabolisme glucidique.

Nous ajouterons à ces théories présentées en manière d'historique deux autres théories moins bien individualisées que nous tirons de constatations expérimentales diverses. L'une incrimine un déséquilibre hydro-minéral, l'autre invoque un hétérochronisme nerf-muscle.

Finalement, une fois présentées ces différentes théories, nous essaierons, dans une vue d'ensemble, d'en faire la synthèse afin de tirer de cette synthèse des conclusions et, si possible, une sanction thérapeutique.

1° Théorie donnant à la surrénale une fonction antitoxique

Jusqu'en 1900, on ne savait pas grand-chose des fonctions des capsules surrénales, si ce n'est que leur extirpation bilatérale entraînait la mort, précédée, entre autres symptômes, de phénomènes de paralysie musculaire progressive.

Vers 1890, Abelous et Langlois expérimentent chez la grenouille et le cobaye. Ils constatent que le sang d'animaux surrénalectomisés injecté à des animaux sains, fait apparaître chez ceux-ci une asthénie neuro-musculaire progressive avec engourdissement et torpeur. Ils en concluent que les troubles musculaires de l'insuffisance surrénale sont dûs à une auto-intoxication par des substances

qui, normalement, sont détruites ou neutralisées par les capsules surrénales et qui, pour eux, agissent en intoxiquant la plaque motrice.

Ainsi, les surrénales sont douées d'une fonction antitoxique laquelle, par sa défaillance chez l'Addisonien, entraîne l'asthénie par empoisonnement du sang. Cette hypothèse, la première lancée pour expliquer l'asthénie surrénoprive fut, à l'époque, adoptée et même perfectionnée par de nombreux auteurs (Weischardt).

2° Théorie faisant intervenir une carence en adrénaline

Vers 1901, Takamine et Aldrich isolèrent des capsules surrénales une substance nouvelle, l'adrénaline, dont Stolz en 1904 réalisa la synthèse. Cette découverte ne tarda pas à être exploitée pour expliquer l'asthénie addisonienne.

En 1913, Sezary considérait que les différents syndromes surréno-musculaires (dans lesquels il englobait certaines formes de myasthénie bulbo-spinale et des amyotrophies) étaient dûs à une carence en adrénaline. Il pensait que la corticale secrétait cette substance en association avec la médullaire.

Il n'était certainement pas le seul à incriminer un déficit adrénalinique, car on s'intéressait beaucoup, à cette époque, au rôle myotonique joué par cette substance. Sezary, pour justifier son hypothèse, se référait à une foule d'expériences indiquant que l'adrénaline rendait la contraction musculaire beaucoup plus soutenue et permettait, sur le muscle épuisé, la reprise des contractions (Carnot et Josserand, Guinard et Martin, etc...) Cette opinion trouva encore confirmation dans les expériences qu'Orbelli pratiqua sur la souris et sur la grenouille. Cet auteur montra, par exemple, que lorsque le muscle gastrocnémien de la grenouille, excité par l'intermédiaire de son nerf moteur, traduit une fatigue sensible, il suffit d'exciter les rami-com-

municantes de la chaîne sympathique pour observer aussitôt une récupération nette et un accroissement du nombre des contractions. De même, Maibach fit voir que les contractions d'un muscle placé dans une solution additionnée d'adrénaline sont plus amples et plus soutenues que celles d'un muscle placé tout simplement en solution de Ringer. Bien d'autres auteurs publièrent dans le même sens.

Ainsi, on crut pendant un certain temps que le déficit en adrénaline était la cause de l'asthénie par insuffisance surrénale. Mais l'emploi thérapeutique de cette hormone n'amena que des déceptions. Et, sur ces entrefaites, les travaux de Biedl (1913), S. Vincent (1917), Houssay et Lewis (1921) précisèrent l'importance de la portion corticale de la glande et son indépendance vis-à-vis de la portion médullaire. Alors, progressivement, cette théorie fut abandonnée et entra peu à peu dans l'oubli.

3° Théories mettant en jeu un dysmétabolisme glucidique

A partir de 1925, d'importantes acquisitions portant d'une part sur les phénomènes chimiques de la contraction musculaire, d'autre part sur la nature chimique et le mode d'action des hormones cortico-surrénales, donnèrent le jour à de nouvelles théories explicatives de l'asthénie addisonienne. Voyons d'abord très rapidement quelles furent ces acquisitions.

Vers 1927, les frères Eggleton découvrirent qu'un corps nouveau, le phosphagène, intervenait dans le processus de la contraction musculaire. Un peu plus tard, Lundsgaard, puis Lohmann et Meyerhof mirent en évidence le rôle primordial joué par l'acide adénosine triphosphorique (A.T. P. en abrégé). Jusqu'alors, on ne connaissait guère, dans la chimie du muscle, que les phénomènes réversibles de décomposition du glycogène en acide lactique. Ces découvertes donnant un renouveau d'intérêt à cet aspect chimique

du fonctionnement musculaire, on se mit à chercher de ce côté une cause à l'adynamie surrénalienne.

Vers la même époque (1928) Hartmann réussit à isoler de la substance cortico-surrénale un extrait aqueux capable de maintenir en vie les animaux surrénalectomisés. Cette trouvaille importante fut le point de départ de toute une série de travaux où s'illustrèrent les noms de Swingle, Pfiffner, Wintersteiner, Kendall, Reichstein, etc.., et qui aboutirent en une quinzaine d'années à l'isolement des différentes hormones surrénales actuellement connues. Leur nature chimique et leur rôle biologique ne furent élucidés que lentement au cours des ans, et il est certain, par exemple, que Verzar, n'était pas en possession des données actuelles lorsqu'il bâtit sa théorie de la phosphorylation dont nous parlerons dans un instant. Cependant, faisant en cela une petite entorse à la chronologie, nous préférons, afin de simplifier l'exposé et d'éclairer notre terminologie, dire tout de suite quelles sont en gros, ces données actuelles.

Aujourd'hui, les hormones cortico-surrénales sont distinguées en trois grands groupes :

— Le premier groupe comprend essentiellement la désoxycorticostérone et quelques autres composés inclus dans la fraction amorphe, mais en trop petite quantité pour pouvoir être utilisés en pratique. Ces hormones (minéralocorticoïdes) exercent une action régulatrice sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes. En clinique, pour compenser leur déficit, on utilise surtout un dérivé synthétique, très actif, l'acétate de désoxycorticostérone (ou doca).

— Le deuxième groupe est constitué de stéroïdes oxydés en C_{21} (11-oxystéroïdes). Ce groupe comprend essentiellement 4 hormones : la 11-déhydrocorticostérone, la 17-hydroxycorticostérone, la 17-hydroxy-11-déhydrocorticosté-

rone (ou cortisone) et la corticostérone. Ces hormones (glucocorticoïdes) exercent une action régulatrice sur le métabolisme des glucides. En clinique, on commence à utiliser la cortisone.

— Le troisième groupe est constitué de stéroïdes portant une fonction cétone en C_{17} (17-cétostéroïdes). Ces hormones exercent une action virilisante.

La classification ci-dessus est, de nos jours, universellement admise. Elle est l'aboutissement de vingt années de travaux où les expériences portant sur l'asthénie surrénoprive tiennent une certaine place.

En effet, à mesure que les hormones ci-dessus étaient individualisées, les chercheurs s'efforçaient de leur trouver un rôle dans le métabolisme du muscle et c'est ainsi que les théories qui suivent purent prendre corps.

a) **Théorie de Maranon**

Pour Maranon, en l'absence d'hormone surrénale, le muscle est incapable de reformer du glycogène à partir de l'acide lactique. Maranon ne précise pas en quel point cette resynthèse est entravée. Mais il pense que la baisse du glycogène et du phosphagène musculaire (le phosphagène pour se reconstituer puise son énergie dans la combustion du glycogène) tout comme l'élévation de la lactacidémie et la créatinurie font foi de cette pathogénie. Celle-ci, d'ailleurs, lui semble confirmée par le fait que, sous l'influence de l'extrait surrénal (il n'est pas précisé lequel) la lactacidémie et la créatinurie se rapprochent de la normale (Collazo).

b) **Théorie de Verzar**

Plus précis que Maranon, Verzar pénètre dans l'intimité du processus. Pour lui, l'action de l'hormone cortico-surrénale ou plus exactement de la désoxycorticostérone, s'exerce en un point parfaitement défini : elle est indispen-

sable à la bonne marche des phénomènes de phosphorylation qui, on le sait, sont à la base des réactions de décomposition et de synthèse du glycogène dans le muscle et, également, sont à la base des phénomènes d'absorption des oses par la muqueuse intestinale. Ainsi, la carence en désoxycorticostérone a une double incidence : la chute des réserves en glycogène dûe à la mauvaise absorption intestinale, et l'épuisement des réserves musculaires dû à l'impossibilité dans laquelle se trouve le muscle de resynthétiser du glycogène à partir de l'acide lactique.

A l'appui de sa théorie, VERZAR apporte un certain nombre d'expériences, les unes faites « in vitro », les autres faites « in vivo ».

In vitro, il a constaté que le muscle strié normal phosphoryle très fortement le glycogène avec du phosphate anorganique lorsqu'on empêche par du NaF que les esters d'acide phosphorique qui se forment soient éliminés. Or, les muscles de rats adrénalectomisés sont, en général, privés de cette faculté. Avec MOTIGEL, VERZAR note qu'en moyenne, pour 30 expériences, 54 mg. de phosphore sont estérifiés pour 100 gr. de muscle de rat sain. Le quatrième jour après adrénalectomie de l'animal, la fixation de P tombe à 26 et même 22 mg. pour 100 gr. de muscle. Le septième et le huitième jour, elle est réduite à 8,6 et 4 mg. pour 100 gr. de muscle, c'est-à-dire a pratiquement disparu. Cette phosphorylation amoindrie, VERZAR la ramène alors, toujours «in vitro», à sa valeur normale à l'aide de désoxycorticostérone. 1 γ de doca agit sur 0,5 gr. de muscle ce qui, rapporté à un animal entier, donne à peu près la quantité nécessaire pour maintenir en vie des rats adrénalectomisés. Et VERZAR insiste tout particulièrement sur l'action quasi-spécifique de la désoxycorticostérone. La corticostérone est environ dix fois moins active; quant aux autres hormones stéroïdes, elles sont inefficaces.

In vivo, les tests les plus divers ont été imaginés pour étalonner l'activité dynamogène de chaque hormone corticale. Après les avoir privés de surrénales, tantôt on a fait courir des rats dans une roue, tantôt on les a fait nager dans un bassin, tantôt on a enregistré au kymographe les contractions d'un de leurs muscles excité artificiellement sous anesthésie, toutes ces épreuves étant poussées jusqu'à l'épuisement de l'animal. Quel que soit le test employé, la durée de la performance, strictement mesurée, avant, puis après administration d'hormone, a permis de préciser le degré d'efficacité de chaque produit. Or, les résultats enregistrés par VERZAR, EVERSE et de FREMERY, REICHSTEIN, etc..., correspondent parfaitement aux constatations faites in vitro. Ce sont les hormones du premier groupe qui sont de loin les plus efficaces contre l'adynamie surrénoprive. REICHSTEIN, en particulier, a trouvé que la désoxycorticostérone était dix fois plus active que la corticostérone. De là à conclure que c'est par la restauration des phénomènes de phosphorylation que cette action s'exerce, il n'y avait qu'un pas, et VERZAR le franchit.

Ainsi, pour VERZAR, la carence en désoxycorticostérone entrave la bonne marche des processus de phosphorylation, réduit l'apport intestinal en oses, et trouble la contraction musculaire dans son mécanisme fondamental en empêchant la resynthèse du glycogène à partir de l'acide lactique. C'est en cela que réside l'explication de l'asthénie addisonienne.

En 1942, VERZAR complète sa théorie en faisant intervenir le potassium du muscle. Laissant de côté les expériences sur lesquelles il s'appuie, qu'il serait trop long de rapporter ici, mais que l'on trouvera dans l'article cité en référence, nous nous contenterons de traduire sa pensée.

VERZAR croit que la phosphorylation du glycogène sert à « lier » le K musculaire, sans doute sous la forme de

K-hexose-acide phosphorique, et à le transporter sur la myosine. C'est là l'essentiel du processus de récupération musculaire. En effet, à son avis, la structure du disque sombre consiste en un symplexe myosine-K-glycogène, dont les différents éléments sont « liés » à l'état de repos et rendus inactifs par cette liaison. Lors du passage de l'influx nerveux, le K se trouve subitement projeté hors du symplexe et cette naissance d'ions K libres permet une fixation d'atomes d'eau (Ernst) qui conduit à une réduction de volume apparaissant sous forme de travail mécanique. D'après Ashburry, la structure de la molécule de myosine passe à ce moment de la forme d'une colonne à environ celle d'une spirale. Puis le glycogène libéré subit le processus de la désintégration qui l'amène à l'état d'acide lactique, lequel acide lactique redonne en sens inverse, pour une bonne part, du glycogène. C'est là qu'intervient l'hormone surrénale (désoxycorticostérone). Elle assure d'une part la phosphorylation (en équilibre dans les deux sens) de l'ester de Robison en glycogène, d'autre part la fixation, grâce à cette phosphorylation, du K précédemment libéré, sur le glycogène (par l'intermédiaire du composé K-hexose-acide phosphorique), puis de l'ensemble (K-glycogène) sur la myosine, permettant le retour à l'état initial qui est le symplexe myosine-K-glycogène de nouveau inactif. C'est en ce retour à l'état initial que consiste, d'après Verzar, le phénomène de récupération musculaire et c'est ce phénomène qui est troublé dans l'insuffisance surrénale. Ajoutons que, pour l'auteur, il se pourrait que la myosine libre ne soit autre que l'enzyme catalysant la décomposition de l'acide adénosine triphosphorique. Elle perdrait son pouvoir enzymatique en reprenant sa forme liée.

Répétons-le, dans cette séduisante théorie, le rôle de la surrénale est double. Elle assure d'une part la resynthèse du glycogène (comme sa désintégration) d'autre part, tou-

jours grâce à une meilleure phosphorylation, la liaison de ce dernier avec le K et avec la myosine, cette liaison constituant ce que l'on désigne sous le vocable de récupération musculaire. En bref, l'hormone est indispensable au processus de récupération et l'on comprend que son déficit entraîne l'asthénie.

c) Théories dérivées de la précédente

Cette théorie faisant intervenir le K ne semble pas avoir été beaucoup remarquée. Par contre, la théorie de la phosphorylation fut adoptée par beaucoup d'auteurs qui ne firent que lui apporter quelques variantes.

Ainsi, pour Lenegre et Sezary, par exemple, « la cortine est indispensable à la synthèse du phosphagène et, d'autre part, la cortico-surrénale effectue la synthèse du glutathion. Or, ces deux corps jouent un rôle fondamental dans le métabolisme musculaire : le phosphagène naît de la phosphorylation de la créatine, opération chimique qui nécessite l'intervention de la cortine... Quant au glutathion, il semble intervenir comme catalyseur dans les ultimes étapes de la combustion qui, par hydrolyses successives, amène les sucres à l'état d'acide lactique. » Ainsi, dans cette théorie, le trouble de la phosphorylation est étendu au phénomène de décomposition du phosphagène.

Bien d'autres variantes furent certainement proposées.

d) Théories américaines

Travaillant de leur côté, les Américains n'ont pas confirmé les résultats de Verzar. Ils n'admettent pas, par exemple, que la doc est indispensable aux phénomènes de phosphorylation du glucose, à cause des nombreux échecs enregistrés par tous ceux qui ont voulu vérifier cette hypothèse (Ingle). Au niveau de l'intestin en particulier, le degré d'absorption du glucose, qui est, on le sait, habituellement abaissé dans l'insuffisance surrénale, est ramené à

la normale chez des rats surrénalectomisés, à condition qu'on maintienne ces animaux à un régime riche en sel (Dewell, Hallman, Murray et Samuel; Althausen, Anders et Stockholm). En présence de cette constatation, au lieu d'invoquer une mauvaise phosphorylation des oses, il semble plus logique d'attribuer, comme le fait Ingle, la mauvaise absorption des sucres à un dysfonctionnement de la cellule intestinale, dysfonctionnement que l'on peut placer sous la dépendance du déséquilibre électrolytique.

Vers la même époque que Verzar, et indépendamment de lui, Ingle, Kendall, Britton et Kline, etc., étudiant l'effet des différents principes corticaux sur l'asthénie des animaux privés de surrénales, n'ont pas du tout, bien qu'utilisant des méthodes analogues, retrouvé les résultats publiés par cet auteur. Ils sont même arrivés, chose paradoxale, aux conclusions exactement inverses. Ainsi, la doc n'a, dans leurs expériences, qu'une action très partielle sur l'adynamie surrénoprive. Par contre, les stéroïdes oxydés en C_{21} et principalement la 17-hydroxy-11 déshydrocorticostérone donnent chez les animaux décapsulés une restauration presque complète de la fonction musculaire. L'action dynamogène de ces composés est si nette et si constante que Kendall veut, dès cette époque, l'utiliser comme test quantitatif pour le dosage biologique des 11-oxystéroïdes.

En 1937, pour expliquer ce phénomène et pressentant déjà le rôle joué par ces hormones dans le métabolisme des glucides, Ingle, Nelson et Kendall pensent que l'asthénie surrénalienne dépend avant tout de la diminution des réserves glycogéniques du foie et des muscles pour la constitution desquelles les hormones oxydés en C_{21} sont nécessaires

En apportant de nouvelles preuves de l'activité de ces hormones du deuxième groupe sur le métabolisme des glu-

cides, les recherches ultérieures devaient consolider cette hypothèse

De nombreux travaux furent publiés. Nous nous contenterons de citer ici une série d'expériences assez démonstratives réalisées par Reinecke et Kendall en 1942. A des rats surrénalectomisés quatre jours auparavant, et à jeun depuis 24 heures, ces auteurs ont injecté de l'extrait surrénal à raison d'une injection toutes les heures. Les animaux ont été divisés en plusieurs groupes, chaque groupe recevant une hormone différente. Au bout de 7 heures de ce traitement, les rats ont été sacrifiés, leur foie prélevé et le glycogène hépatique dosé. Les auteurs ont alors constaté que ce sont les rats traités par les hormones du deuxième groupe et essentiellement par la 17-hydroxy-11 déhydrocorticostérone qui emmagasinent dans leur foie le plus de glycogène.

Sur ce terrain, la désoxycorticostérone ne vient qu'en dernier lieu avec une action pour ainsi dire nulle.

Dans les dix dernières années, les travaux dans ce domaine se sont multipliés. Aujourd'hui, on sait de manière certaine, que la glycémie et l'état des réserves glucidiques sont sous la dépendance étroite de la sécrétion cortico-surrénale et surtout de la sécrétion des 11-oxystéroïdes. Par quel mécanisme ? Mach, dans un article récent, fait une excellente mise au point de cette question. Il montre que, dans l'insuffisance surrénale, la chute des réserves glycogéniques et l'hypoglycémie tiennent à quatre ordres de faits :

1° l'absorption du glucose dans l'intestin se fait mal. La simple administration de sel (et probablement celle de doca) suffit à ramener cette absorption à une valeur normale;

2° le stockage du sucre dans l'organisme sous forme de glycogène est ralenti. L'administration d'hormones du

groupe 2 et principalement de cortisone, corrige ce trouble. La Doca est à peu près sans effet;

3° La gluconéogenèse est très réduite. Or, l'apport sucré dû à la gluconéogenèse est loin d'être négligeable. Sans lui, d'après Soskin, nous ne pourrions jeûner plus de 10 heures. « En effet, si on additionne nos réserves de glycogène hépatique et musculaire et la quantité de sucre dissous dans les liquides de l'organisme, on arrive à un total de 370 gr. de sucre. Ces 370 gr. vont fournir 1517 calories, c'est-à-dire la moitié de ce qu'un individu brûle en 24 heures. » On voit l'importance de la gluconéogenèse dans l'alimentation du moteur musculaire. Cette gluconéogenèse est sous la dépendance des hormones du groupe 2 et principalement de la cortisone. Elle se ferait aux dépens des acides aminés alimentaires dont elle entraverait l'anabolisme et non pas aux dépens d'un catabolisme tissulaire comme on l'a cru pendant un temps. (Nouvelle théorie basée sur des expériences faites à l'aide d'aliments marqués par la présence d'isotopes).

4° La combustion périphérique des glucides est nettement exagérée. L'administration d'hormones oxydées en C_{11} et surtout de cortisone freine ce gaspillage.

Ainsi, il apparaît que des différents facteurs qui concourent à appauvrir l'organisme en sucre, aliment du muscle, trois sur quatre, et les principaux, sont sous la dépendance des 11-oxystéroïdes. On comprend pourquoi les auteurs américains attribuent au déficit en hormones glucocorticoïdes un rôle prépondérant dans la genèse de l'adynamie.

4° Théorie faisant intervenir le déséquilibre hydro-minéral

Dans l'insuffisance surrénale lente, un des troubles humoraux fondamentaux réside en un appauvrissement de l'organisme en chlorure de sodium (Loeb et Harrop). Le

rein a perdu le pouvoir de retenir ce corps dans l'économie tout comme il a perdu la faculté de l'éliminer en cas de surcharge (Anderson, Joseph et Herring). L'eau fuit avec le sel et le sang se concentre.

Or, il est connu que l'état de concentration sanguine avec chloropénie est susceptible de déclencher en clinique une adynamie musculaire. On peut observer par exemple que l'apparition de la fatigue est très précoce chez des sujets travaillant sous une température ambiante élevée et dans une atmosphère humide, car ces deux facteurs déterminent une sudation abondante et, par la sueur, des pertes chlorurées sodiques importantes. La chloropénie est certainement à incriminer dans la genèse du trouble puisque avec des boissons salées données avant ou au cours du travail, on rend à ces sujets une endurance et une capacité de travail normales.

Il n'est donc pas impossible que le déséquilibre électrolytique joue lui aussi un rôle dans le déterminisme de l'asthénie addisonienne. Cette participation électrolytique explique en partie l'action heureuse, de constatation courante en pratique, exercée par la désoxycorticostérone sur la fatigue des Addisoniens. En effet, convenablement employée, cette hormone ramène la teneur des humeurs en eau et en sel à un niveau normal.

5° Théorie mettant en jeu un hétérochronisme nerf-muscle

Sans vouloir accorder trop de valeur à ces résultats, car l'appréciation de tout ce qui touche à la mesure de l'excitabilité cellulaire est extrêmement délicate, nous signalerons cependant que d'après Chauchard et ses collaborateurs, ainsi que d'après Mæs, les chronaxies nerveuses sont augmentées chez le rat après surrénalectomie. Cette augmentation dépendrait d'une dépression encéphalique retentissant secondairement sur le neurone périphérique. Il faut se demander ce que deviennent pendant le même

temps les chronaxies musculaires. Chez la grenouille surrénoprive, Abelous signala d'abord qu'elles étaient allongées. Pourtant, en reprenant les mêmes mesures chez le rat, Chauchard n'a pas retrouvé cet allongement. Au contraire, il a constaté, à partir du sixième jour après l'ablation des capsules, un état d'hyperexcitabilité musculaire contrastant avec la dépression nerveuse et se traduisant par une chute importante des chronaxies des muscles. Chose remarquable, l'acétate de désoxycorticostérone administré à dose convenable corrige les désordres chronaxiques ci-dessus et rétablit l'isochronisme (Chauchard).

Ainsi, si l'on admet que ces résultats sont valables, l'insuffisance surrénale, en déprimant le nerf et en excitant le muscle, détruit l'isochronisme de ces deux organes. L'influx nerveux se transmet mal et la fatigue apparaît. Ce trouble chronaxique semble sous la dépendance des hormones du premier groupe, puisque celles-ci sont douées du pouvoir de le faire rétrocéder.

6° Discussion des théories précédentes

Que doit-on penser aujourd'hui de la théorie de Langlois et Abelous donnant un rôle antitoxique aux capsules surrénales ?

Sans doute, les surrénales exercent une action stimulante sur les défenses de l'organisme qui, en leur absence, sont incapables de s'adapter (Selye) aux « stress » de toutes sortes et, en particulier, aux stress toxiques. Mais cette action stimulante n'a rien à voir avec une fonction antitoxique telle que l'entendaient les physiologistes vers 1890. On croit savoir de manière certaine aujourd'hui que les surrénales ne sont pas, comme le foie par exemple, douées d'un pouvoir pexique ou neutralisant vis-à-vis des poisons d'origine exo ou endogène. Et ceci nous amène à rejeter la théorie de Langlois et Abelous.

Cependant, les expériences de ces auteurs ne peuvent pas être rejetées et un fait en ressort nettement : c'est la toxicité du sang de l'animal surrénoprive, toxicité capable à elle seule d'engendrer une asthénie pseudo-paralytique. Cetie toxicité existe, mais même de nos jours, tous les agents n'en sont pas connus avec précision. Parmi eux, il faut certainement compter l'acide lactique et la créatine qui, nous l'avons vu, surchargent le sang de l'Addisonien (Maranon). Ce qui nous pousse à le croire, c'est :

— d'une part, que ces substances se retrouvent en hyperabondance dans le sang des sujets épuisés par un violent effort physique, l'intensité de la fatigue étant, dans ces conditions, proportionnelle à la lactacidémie (Dill et Brouha).

— d'autre part, qu'il suffit d'injecter à un animal frais le sang ci-dessus, riche en acide lactique et créatine, pour faire immédiatement apparaître chez celui-ci fatigue et prostration (Mosso).

Ces substances, acide lactique et créatine, ne sont peut-être pas les seules responsables de la toxicité sanguine, mais elles nous permettent, en tout cas, tout comme le dosage de l'urée dans une néphrite, d'en suivre les fluctuations. On peut ainsi faire une constatation d'importance : c'est que la toxicité sanguine de l'Addisonien s'atténue et disparaît sous l'influence de la Doca (Maranon, Collazo). En définitive, tout se passe comme si le déficit surrénal, et plus précisément, le déficit en hormones du premier groupe, entraînait une viciation de certains métabolismes placés sous la dépendance de ces hormones et, ce faisant, donnait naissance à des produits toxiques (créatine, acide lactique, etc...), générateurs de l'asthénie.

Ainsi compris, le rôle antitoxique des capsules existe. Il n'est pas, comme le croyait Langlois, de neutraliser les poisons de la fatigue, mais d'empêcher leur production en assurant la bonne marche des combustions internes.

La théorie de la carence en adrénaline (Sezary) ne peut plus être retenue de nos jours. Une foule d'expériences, celles en particulier qui réalisent la destruction de la substance corticale sans toucher à la substance médullaire, ont établi que l'asthénie addisonienne est bien de nature cortico-surrénale. Or, la cortico-surrénale ne secrète pas d'adrénaline. Il n'est donc pas possible d'invoquer le déficit d'une sécrétion qui ne se fait pas.

***

Dans les théories faisant intervenir un dysmétabolisme glucidique, la théorie de Maranon manque de bases expérimentales, tout comme celle de Lenegre et Sezary. Nous ne nous y arrêterons pas.

En toute objectivité, la théorie de Verzar, après les assauts qui lui furent portés par les travaux américains, doit être abandonnée. L'explication était séduisante, mais semble avoir vécu.

En effet, l'action heureuse des hormones du premier groupe aussi bien sur l'adynamie surrénoprive que sur les phénomènes de phosphorylation in vivo ne s'est guère montrée spectaculaire qu'entre les mains de Verzar. Bien des critiques peuvent être opposées à cette façon de voir. Si, in vivo, la Doca est indispensable à la bonne marche des phénomènes de phosphorylation et si, surtout, les 11-oxystéroïdes sont, comme le prétend Verzar, sans action pratique sur ces phénomènes, comment expliquer qu'avec la seule cortisone les réserves glycogéniques se reconstituent (Reinecke et Kendall) et la glycémie revienne à la normale ? Cela suppose pourtant de nombreuses phosphorylations !.. Bien d'autres objections pourraient être formulées. Nous n'insisterons pas, car il est aujourd'hui universellement admis que les hormones du premier groupe sont sans action sur le métabolisme des glucides, par conséquent sont sans action sur les phénomènes de phosphory-

lation qui ne sauraient être troublés sans retentir manifestement sur ce métabolisme. Celui-ci est régi, à l'échelon surrénal, par les 11-oxystéroïdes qui, nous l'avons vu, interviennent en favorisant le stockage du sucre au niveau du foie, en excitant la gluconéogenèse et en ralentissant l'utilisation périphérique du glucose. Ce triple mécanisme ne semble pas mettre en cause une phosphorylation qui est censée se faire normalement, même en l'absence de désoxycorticostérone.

Que faut-il penser à présent de la théorie des auteurs américains invoquant l'hypoglycémie et la chute des réserves glycogéniques du foie et des muscles pour expliquer l'asthénie addisonienne ?

L'hypoglycémie est certainement la perturbation humorale la plus couramment rencontrée dans la fatigue physiologique. Elle apparaît au cours d'un travail d'intensité très moyenne. « Dans les épreuves de longue durée, il a été possible d'établir une relation entre le degré de la fatigue et l'abaissement du taux du sucre du sang; ce sont, surtout, les courses de Marathon qui ont permis d'établir ce résultat. Après l'épreuve, les niveaux glycémiques se présentent dans l'ensemble de la manière suivante : 0,90 gr. pour les sujets qui terminent l'épreuve dans un état de fraîcheur relative; 0,65 gr. chez ceux dont la fatigue est nettement accusée, et 0,50 gr. (parfois moins), chez ceux qui présentent un état de prostration intense et un épuisement total. Pour Christensen, l'hypoglycémie manifeste ses effets sur le système nerveux central et la sensation de fatigue serait dûe principalement à la grande sensibilité des cellules nerveuses au déficit en glucose. Ce qui tendrait à le prouver, c'est que l'absorption d'une solution de glucose permet la reprise du travail avant que le glucose n'ait eu le temps de se transformer en glycogène (Fabre) » autrement dit avant que les réserves glycogéniques n'aient eu le temps de se reconstituer. Ceci démontre en passant

la relative autonomie de l'hypoglycémie comme facteur générateur de fatigue.

Mais il est probable que l'abaissement des réserves énergétiques du muscle intervient pour son propre compte. Ainsi, Hoeget a montré que, dans certaines conditions, lorsqu'on fait par exemple travailler le muscle de manière intermittente, en ménageant des intervalles de repos pour permettre à l'acide lactique de s'éliminer, la fatigue musculaire ne peut plus guère s'expliquer que par un épuisement des réserves glycogéniques du muscle dont il a, d'ailleurs, pu vérifier l'existence effective.

De tous ces faits, il semble bien ressortir que la chute des réserves glycogéniques et surtout l'hypoglycémie qui en découle, sont des agents véritablement actifs, et non des moindres, de l'état de fatigue pris dans son sens le plus général. Nous ne pensons pas qu'ils en soient simplement les témoins inactifs. Et cette opinion n'est pas absolument gratuite. En effet, chez un diabétique qui a dépassé sa dose habituelle d'insuline et qui présente un petit choc hypoglycémique, on voit apparaître l'asthénie. C'est une « asthénie physique et mentale à la fois, traduite par une invincible répugnance à l'effort : le malade s'assied, jambes coupées; l'élocution devient pénible, incorrecte, bredouillante, l'association des idées visiblement incertaine et confuse ». (Sendrail). Il est vraisemblable, comme le pense Christensen, que cette sensation de lassitude est de nature nerveuse. Ce sont peut-être les neurones d'un hypothétique centre de la fatigue, situé dans le plancher du troisième ventricule (Kayser), qui manifestent ainsi leur souffrance devant le manque de glucose.

Puisque le déficit glucidique est capable de déclencher la fatigue physiologique, il est logique de penser qu'il peut aussi déclencher la fatigue addisonienne. En effet, ce déficit est le même dans les deux états. Seul, son mode de production change. Dans le premier cas, c'est l'exercice muscu-

laire qui l'engendre, dans le second, c'est une hypoproduction de 11-oxystéroïdes.

Nous conclurons donc avec les auteurs américains (Ingle, Kendall, Nilson, Britton et Kline, etc...) que l'hypoglycémie et la diminution des réserves glycogéniques du foie et du muscle sont des facteurs actifs de premier plan dans le déterminisme de l'asthénie addisonienne. Et même, en raison de l'action spectaculaire que les hormones du second groupe exercent sur l'adynamie des animaux surrénoprives, nous attribuerons à ces deux facteurs le rôle capital dans la genèse du trouble moteur.

***

En résumé, une vue d'ensemble de toutes ces théories permet de noter qu'elles ne s'excluent pas, mais s'additionnent. Il s'ensuit que la pathogénie de l'asthénie addisonienne n'est certainement pas univoque. Elle est la résultante d'influences variées que les différentes théories précédentes se sont efforcées d'identifier.

Des multiples facteurs passés en revue dans cette étude, nous pouvons retenir :

1° la toxicité sanguine (corrigée par l'administration de Doca);

2° les troubles du métabolisme des glucides :

a) mauvaise absorption des sucres au niveau de l'intestin (trouble corrigé par l'administration de Doca);

b) ralentissement du stockage du glucose dans les tissus (trouble corrigé par l'administration de cortisone);

c) réduction de la gluconéogenèse (trouble corrigé par l'administration de cortisone);

d) gaspillage périphérique du glucose (trouble corrigé par l'administration de cortisone);

3° la concentration sanguine avec chloropénie (trouble corrigé par l'administration de Doca);

4° l'hétérochronisme nerf-muscle (trouble corrigé par l'administration de Doca).

Il faut remarquer que nos connaissances sur ces facteurs eux-mêmes restent encore très rudimentaires et laissent beaucoup de points dans l'ombre. Quels sont les agents de la toxicité sanguine ? Quel est le mode de leur production, leur mécanisme d'action ? Pourquoi le sucre passe-t-il mal la barrière intestinale ? Pourquoi n'est-il pas stocké en quantité suffisante ? Etc., etc... Autant de questions non élucidées qui laissent le champ libre à de nouvelles recherches.

7° Conclusion

L'asthénie addisonienne doit être considérée comme engendrée par l'association de plusieurs facteurs.

Ceux de ces facteurs qui sont connus à l'heure actuelle peuvent être classés en deux grands groupes :

1. *Facteurs relevant de l'hyposécrétion des hormones minéralocorticoïdes.*

Ce sont essentiellement : la toxicité sanguine, la mauvaise absorption des sucres au niveau de l'intestin, la concentration sanguine avec chloropénie et l'hétérochronisme nerf-muscle.

2. *Facteurs relevant de l'hyposécretion des hormones glucocorticoïdes.*

Ce sont essentiellement l'hypoglycémie à laquelle nous attribuons le rôle majeur dans la génèse de l'asthénie, et la chute des réserves glycogéniques du foie et des muscles.

On pourrait peut-être ajouter à cette liste deux autres facteurs dont le rôle a été moins bien étudié :

— l'hypotension artérielle qui affaiblit le régime circulatoire aussi bien au niveau des muscles qu'au niveau du système nerveux;

— le déficit en hormones virilisantes qui exerce une certaine influence déprimante sur la vigueur et le dynamisme du sujet.

⁂

Au point de vue thérapeutique, le traitement rationnel de l'asthénie addisonienne doit comporter l'association de l'acétate de désoxycorticostérone et de la cortisone, afin de corriger tous les troubles dûs au déficit de ces hormones.

L'acétate de désoxycorticostérone compte à son actif de nettes améliorations depuis que son usage s'est répandu. Il fait régresser partiellement l'asthénie en agissant sur le premier groupe des facteurs qui la déterminent.

La cortisone devrait être plus active encore, si l'on en croit les résultats obtenus chez l'animal. Chez l'homme, nous manquons de documents pour apprécier son efficacité, car son utilisation en clinique humaine est de date assez récente.

LES AMYOTROPHIES

Parmi les manifestations musculaires de l'insuffisance surrénale lente, il est peut-être possible de ranger un trouble organique : l'atrophie.

Ce point de vue a été principalement soutenu par Sezary au début de ce siècle. Cet auteur voulut même étendre cette étiologie surrénalienne à la plupart des amyotrophies observées en clinique à l'exception de celles ayant une origine nerveuse.

Nous nous proposons ici de reprendre très rapidement cette étude. Pour cela, nous exposerons d'abord les arguments que Sezary apportait vers 1910, puis nous les commenterons succinctement en nous inspirant de notions plus récentes.

***

En 1909, dans sa thèse, Sezary présente 18 cas d'insuffisance surrénale qu'il attribue par l'autopsie à un envahissement et à une destruction de la substance corticale des capsules par un tissu de sclérose.

Ces cas de « surrénalites scléreuses », comme il les baptise, apparaissent dans des conditions étiologiques assez diverses. On les trouve dans certaines maladies chroniques comme la tuberculose; on les trouve encore dans la cachexie cancéreuse ou bien même dans des circonstances beaucoup plus banales : « Chez un sujet de 41 ans, par exemple, l'affection semble être consécutive à deux atteintes successives d'une pyrexie qualifiée de grippe ».

Au point de vue clinique, on retrouve la symptomatologie classique de la maladie d'Addison. Mais ce qui caracté-

rise ces surrénalites scléreuses, c'est d'une part leur évolution plus prolongée (2 à 3 ans), d'autre part l'existence quasi-constante d'une amyotrophie diffuse, souvent extrêmement marquée. Histologiquement, cette amyotrophie ne se traduit pas par une dégénérescence, mais par une atrophie simple de la fibre striée.

Toujours selon Sezary, ces faits ont été confirmés par plusieurs auteurs : Karachew, Goddart, Bramwell, Ewald, Sergent, Rolov...

Quelques années plus tard (1913), Sezary précise que ces états d'amyotrophie ne sont pas uniquement l'apanage des surrénalites scléreuses. Ils ne sont pas rares non plus, pense-t-il, dans la tuberculose caséeuse des surrénales où bien des auteurs les ont signalés (Addison, Fresne, Chauffard, Gilbert et Grenet, Beclère, Poulain, Variot, R. Marie, Vaquez, etc.). Ceci montre bien qu'ils sont réellement l'effet de l'insuffisance surrénale lente et non point, comme on pourrait l'objecter, l'effet au niveau du muscle du même processus qui a engendré la dégénérescence et la sclérose capsulaire.

D'ailleurs, nous dit Sezary, « l'origine surrénale de ces amyotrophies diffuses trouve une démonstration évidente dans les expériences faites sur les animaux. Dès 1892, Abelous et Langlois constatent chez les cobayes : parmi les animaux auxquels on détruit complètement une seule glande les uns perdent un peu de poids mais le récupèrent vite, d'autres ne perdent pas du tout de poids, d'autres enfin maigrissent rapidement et meurent quelques jours après l'opération dans un état d'émaciation extrême sans que l'autopsie permette d'expliquer le fait par l'infection ou par une autre lésion viscérale. Dans la destruction quasi-totale des deux capsules, les animaux meurent au bout de 4 ou 5 jours après avoir présenté un amaigrissement rapide. MM. Langlois et Thiroloix obtinrent des résultats semblables chez le chien, M. Jupino chez le lapin, MM. Hultgreen et Ander-

son chez le chat. Nous avons répété ces expériences et confirmé ces résultats soit en cautérisant au fer rouge la majeure partie des deux glandes, soit en injectant dans leur parenchyme les poisons bacillaires d'Auclair... ». L'action de l'opothérapie est un argument de plus en faveur de cette thèse. Pour Schilling, Beclère, Vernesco... elle ferait régresser l'amyotrophie.

Ainsi, l'insuffisance surrénale serait susceptible d'entraîner dans certains cas une atrophie musculaire intense et diffuse.

Sezary se demande alors si cette pathogénie ne pourrait pas être invoquée à l'origine des amyotrophies (Klippel) qui apparaissent dans le cours de maladies chroniques ou cachectisantes, quelle que soit leur nature. Certaines constatations viennent, selon lui, à l'appui de cette supposition. C'est ainsi que chez les cancéreux et les tuberculeux avancés, l'amyotrophie coïncide souvent avec une surrénalite scléreuse, révélée par l'autopsie. Chez les brightiques, au contraire, à surrénale hyperactive, l'amyotrophie est très rare. D'autre part, parmi les vieillards qui meurent dans les asiles, ceux qui conservent leur activité musculaire jusqu'à la dernière heure présentent à l'autopsie des glandes surrénales hypertrophiées, tandis que ceux qui témoignaient d'impuissance musculaire et d'asthénie possèdent des surrénales atrophiques.

Au point de vue physiopathologique, Sezary estime que les produits de sécrétion des glandes surrénales exercent une action indéniable sur la nutrition musculaire. Il pense que l'amyotrophie résulte d'une insuffisance de cette sécrétion et plus précisément d'une insuffisance de la sécrétion d'adrénaline, substance myotonique également produite par la corticale.

***

Voilà la question telle que la présentait Sezary vers 1910. Elle ne semble guère avoir été reprise depuis. En dehors d'un article paru en 1937 dans lequel Maranon déclare avoir observé chez des Addisoniens « des états de véritable atrophie musculaire diffuse histologiquement contrôlés », nous n'avons rien su trouver sur ce sujet.

Mais bien que les formes amyotrophiques de la maladie d'Addison aient été peu décrites, rien ne s'oppose aujourd'hui à leur existence. La reproduction du syndrome chez l'animal par destruction subtotale des capsules autorise au contraire à admettre que l'insuffisance surrénale peut provoquer une fonte musculaire. Il faut souligner, cependant, que, dans ces expériences, le terme d'amyotrophie n'est pas prononcé : les auteurs parlent seulement « d'un amaigrissement important ».

Il est également permis d'admettre que bon nombre d'amyotrophies survenant à l'occasion de maladies chroniques, relèvent de la même étiologie. En effet, on sait aujourd'hui que les surrénales jouent un rôle de premier plan dans les processus « d'adaptation » de l'organisme à la maladie, et qu'elles peuvent très bien, si le cours de l'affection se prolonge, devenir insuffisantes qualitativement ou quantitativement. L'insuffisance surrénale étant possible, son intervention dans le processus amyotrophique l'est aussi. Pourtant, cette intervention n'a pas été démontrée, semble-t-il, jusqu'à ce jour.

Par contre, l'hypothèse pathogénique émise par Sezary doit être rejetée. La corticalité ne sécrètant pas cette hormone, l'adrénaline n'est certainement pas, par sa carence, responsable du trouble amyotrophique.

Le mécanisme d'apparition de ce dernier n'est pas encore percé. En restant dans le domaine des hypothèses, il est possible de faire jouer à chaque groupe de stéroïdes corticaux un rôle dans sa genèse.

Nous avons vu qu'en l'absence d'hormones du premier groupe, le sang s'enrichissait en produits toxiques pour la fibre musculaire. Ces produits pourraient peut-être entraîner son aplasie.

De même, en l'absence d'hormones du deuxième groupe, les réserves glycogéniques de la cellule musculaire sont très appauvries. Or, le glycogène est le principal aliment du muscle. S'il fait défaut, le muscle peut involuer.

Enfin, les hormones à action virilisante jouent un rôle trophique certain sur la musculature comme le montrent les syndromes d'hypercorticalisme (macrogénitosomie précose, pseudo-hermaphrodisme) dans lesquels la musculature prend le plus souvent un « aspect athlétique ». Il est donc permis de supposer qu'inversement l'hyposécrétion de ces hormones du troisième groupe est capable de provoquer une fonte musculaire.

***

En conclusion, les amyotrophies existent dans l'insuffisance surrénale lente. Il semble que chaque groupe d'hormones cortico-surrénales puisse jouer un rôle dans leur genèse. Mais la physiopathologie de ce trouble musculaire n'est pas encore bien élucidée.

LES MYALGIES

Les douleurs musculaires sont certainement un symptôme assez commun de l'insuffisance surrénale lente, puisque, dans son étude portant sur 158 malades, THORN déclare les avoir rencontrées dans 13 % des cas. Et nous-mêmes, au cours de nos lectures, avons été frappés par la relative fréquence avec laquelle ce symptôme est signalé. — sans que les auteurs d'ailleurs semblent y prendre garde — dans les observations de syndromes addisoniens publiées çà et là dans la littérature (GOUGEROT, MAC CULLAGH et RYAN, URECHIA, etc...).

C'est à Christoph HEDINGER que revient cependant le mérite d'avoir le premier attiré l'attention sur l'importance de ce signe dont la méconnaissance, dans certaines formes frustes de maladies d'Addison à leur début, peut entraîner de graves erreurs de diagnostic. Notre étude sera grandement inspirée des observations de cet auteur.

Avant d'entreprendre cette étude, nous voulons préciser un point important. Les myalgies dont il est question ici sont une manifestation précoce du syndrome addisonien observée en général dès le début de son évolution et obéissant parfaitement au traitement hormonal. Elles n'ont rien à voir avec les douleurs qui peuvent apparaître en cours d'évolution comme signe accompagnateur de certains états de contracture musculaire sur lesquels nous aurons à revenir dans un prochain chapitre. En effet, ces contractures douloureuses n'appartiennent pas, à notre avis, au tableau de l'insuffisance surrénale lente. Elles semblent devoir être interprétées comme un néosymptôme artificiellement engendré, au contraire, par la thérapeutique. Ce

caractère permet de les distinguer nettement des myalgies spontanées qui, loin d'être aggravées par la Doca, sont corrigées par elle.

I. — ETUDE CLINIQUE

Les myalgies de l'insuffisance surrénale lente n'ont rien de particulier qui permette de les identifier sur simple description.

Elles sont, semble-t-il, habituellement étendues à toute la musculature du tronc et des membres; mais il est probable que des formes à topographie plus spéciale doivent exister. C'est ainsi que les douleurs strictement lombaires sont rencontrées avec une extrême fréquence chez la plupart des Addisoniens. Nous avons lu dernièrement une observation de maladie d'Addison publiée par Urechia, Dragonin et Restezeanu, dans laquelle les douleurs musculaires se trouvaient essentiellement localisées aux jambes et aux mollets. On pourrait, sans doute, en fouillant la littérature, trouver bien des cas similaires.

Ces myalgies existent spontanément. Mais elles sont aussi accentuées par la mobilisation et la palpation. Elles ne s'accompagnent en général ni d'atrophie ni de raideur ni de gonflement musculaire.

En réalité, le critère de leur nature addisonienne est, comme pour l'asthénie, fourni par la coexistence d'autres signes d'hypofonction corticale. Il faudra même rechercher ces signes avec un soin tout particulier, car, comme le montrent les observations suivantes empruntées à Hedinger, la myalgie domine parfois le tableau clinique et, laissant les autres symptômes dans l'ombre, fait errer le diagnostic.

OBSERVATION n° 1 (Empruntée à HEDINGER)

J. G.., entre à l'hôpital pour troubles gastro-intestinaux faisant suspecter un cancer digestif. Il a présenté, quelques années plus tôt, un lymphome cervical probablement de nature tuberculeuse. A son entrée, c'est un homme amaigri, de mauvaise mine. Avant tout, il se plaint de douleurs violentes, spontanées et provoquées, étendues à toute la musculature du tronc et des membres. Les muscles douloureux ne présentent aucune anomalie ni à l'inspection ni à la palpation, mais au dynamomètre, leur force est nettement abaissée et le malade se sent très asthénié. Ce sujet présente, en outre, une pigmentation cutanée au niveau des mains et des avant-bras (mais il est cantonnier) sans atteinte muqueuse. Tension artérielle : 12,5-8,5.

L'hypothèse de cancer digestif ne se confirmant pas, les médecins qui soignent ce malade s'orientent vers un diagnostic de trichinose en raison d'une éosinophilie sanguine assez marquée. Sur ces entrefaites, 10 unités d'insuline sont administrées (il n'est pas précisé pourquoi) et le patient fait une crise d'hypoglycémie (glycémie à 0,30 gr.). C'est cet accident qui donne l'éveil et met finalement sur la voie du bon diagnostic : celui d'insuffisance surrénale lente, que les examens humoraux (Na Cl : 5,38 g.; K : 260 mg.) et le chiffre de la tension artérielle en position debout (9,5-7,5) viennent renforcer.

Il faut noter qu'au moment de l'ictus hypoglycémique, les douleurs musculaires et l'adynamie ont redoublé d'intensité. Par contre, dès qu'un traitement régulier par la doca est institué (10 mg. par jour de percortène) les myalgies s'atténuent et, parallèlement le syndrome humoral régresse. Malheureusement, sous l'influence du percortène, des douleurs articulaires prennent naissance au niveau du coude, de l'épaule et du genou.

Pour contrôler le diagnostic de maladie d'Addison une épreuve du régime est tentée. On soumet le malade à une alimentation riche en sels de potassium. Son état s'aggrave con-

sidérablement (Na Cl : 5,26 g.; K : 320 mg.); le patient devient grabataire; mais avant tout les douleurs musculaires et l'adynamie reprennent de plus belle. Par le retour à un régime normal et la reprise du traitement (5 g. de sel marin et 5 mg. de percortène par jour), on améliore très rapidement tous les troubles précédents. En particulier, les myalgies rétrocèdent et le malade ne se plaint plus qu'occasionnellement de quelques douleurs légères.

Ultérieurement le décès surviendra par broncho-pneumonie. A l'autopsie, les surrénales sont complètement détruites par des lésions tuberculeuses bilatérales. L'hypophyse est intacte. Dans le muscle, à part un peu de sclérose, il n'y a rien à signaler.

OBSERVATION n° 2 (empruntée à Hedinger)

H. L..., 46 ans, médecin, entre à l'hôpital le 10 juillet 1940, pour des douleurs musculaires violentes frappant les membres et le thorax. Il se plaint aussi d'une faiblesse générale croissante. Dans ses antécédents on relève une néphrectomie à 29 ans pour tuberculose rénale.

Les médecins qui soignent ce malade s'orientent d'abord vers un diagnostic d'intoxication par l'oxyde de carbone (nombreux érythrocytes dans la sédimentation). Mais l'adynamie et l'hypotension artérielle (6,5-3 le 13 juillet), font finalement penser à une maladie d'Addison. Chez ce sujet blond il n'a jamais été constaté de pigmentation.

Malgré l'institution, le 15 juillet, d'un traitement par la cortine et le sérum salé hypertonique intra-veineux, le sujet meurt le lendemain.

L'autopsie révèle une destruction complète du tissu glandulaire des capsules surrénales par un processus tuberculeux.

OBSERVATION n° 3 (empruntée à Hedinger)

F. K..., ménagère, arrive en pleine crise d'insuffisance surrénale aiguë. A cette occasion elle se plaint de douleurs musculaires diffuses quelle ne présentait pas auparavant. Ces dou-

leurs, la crise et les perturbations sanguines des électrolytes cèdent au traitement par de grosses quantités de percortène.

Après quelques jours cependant, malgré une tension artérielle normale et un bon équilibre sérologique, des œdèmes se développent, à la périphérie comme au poumon. La malade en meurt onze jours après la crise.

L'autopsie met en évidence une tuberculose caséeuse bilatérale des surrénales; rien à l'hypophyse; pas de pigmentation pathologique sauf un léger brunissement des lignes de la main et des plis anaux.

Ces trois observations montrent bien l'importance semeiologique que revêt parfois le symptôme myalgie.
Cette importance semeiologique est la première notion mise en relief par l'exposé des trois cas ci-dessus. Dans les deux premiers, en effet, les médecins, non avertis, méconnurent pendant un certain temps l'insuffisance surrénale sous-jacente. Il est certain que s'ils avaient eu l'esprit en éveil sur son éventuelle existence, la crise hypoglycémique déclenchée chez le premier patient par l'administration d'insuline aurait pu être évitée. Peut-être même le deuxième malade (Observation n° 2) n'aurait-il pas succombé aussi vite si l'opothérapie surrénale avait été instituée dès le premier jour.

La deuxième considération qui découle encore de la lecture des observations précédentes, c'est que les myalgies apparaissant dans de telles circonstances sont très certainement, comme le pense Hedinger, liées à l'insuffisance surrénale. Il ne s'agit vraisemblablement pas d'une simple coïncidence. En effet, les épreuves diagnostiques aggravent les douleurs; le traitement par la Doca les améliore et leur intensité s'accroît (Observation n° 3) lorsque le syndrome addisonien subit une poussée. Si ces arguments n'apportent pas une preuve formelle de l'origine surrénalienne des myalgies, ils permettent néanmoins de la présumer fortement.

II. -- RAPPORTS ENTRE LES MYALGIES ADDISONIENNES ET CERTAINS AUTRES TYPES DE MYALGIES

L'insuffisance surrénale pouvant engendrer des douleurs musculaires, HEDINGER se demande si une telle pathogénie hypocapsulaire ne pourrait pas être invoquée à l'origine d'autres types de myalgies, celles par exemple que l'on observe dans certains états infectieux (courbature grippale) ou encore dans bien d'autres circonstances susceptibles de surmener les glandes surrénales.

Nous avons insisté, au chapitre de l'asthénie, sur cette notion d'une éventuelle insuffisance surrénale passagère, quantitative ou qualitative, consécutive à un stress violent ou à plusieurs stress répétés et nous avons montré comment, à la rigueur, on peut lui trouver une place dans les conceptions actuelles de SELYE sur le syndrome général de l'adaptation. C'est pourquoi nous ne reviendrons pas ici sur cette question particulière.

Mais, puisque nous admettons que certains états morbides peuvent entraîner une hypofonction surrénale passagère, nous sommes autorisés à supposer que les myalgies observées dans ces états relèvent de cette étiologie. Et, à l'appui de cette opinion, nous voulons proposer deux observations. La première est empruntée à HEDINGER lui-même. Il l'apporte en illustration de son hypothèse. La deuxième a été publiée par GOUGEROT (cet auteur ne s'était pas spécialement arrêté au symptôme myalgie).

OBSERVATION n° 4 (empruntée à HEDINGER)

M. A. A..., 40 ans, boucher, fait, en même temps qu'un de ses employés, une maladie des porchers (agglutination du leptospira pomona à 1 pour 2.000). Une fois passées les manifestations aiguës, ce sujet présente encore une grande asthénie. A deux reprises, un mois et deux mois après le début de la maladie, à l'occasion d'une montée fébrile passagère suivie d'un état subfébrile prolongé, de vives douleurs spontanées,

mais aussi provoquées par la pression, se développent principalement au niveau des muscles de la poitrine, des épaules, des jambes et surtout des mollets.

A son entrée à l'hôpital, quatre mois après le début de la maladie, il existe encore des signes d' « Addisonisme » reconnaissables : asthénie, hypotension, déplacement typique des électrolytes (par provocation). Les myalgies persistent au niveau du tronc et des jambes. Par la suite, sous l'influence du percortène, elles diminueront notablement ainsi que le syndrome Addisonien, et tous deux finiront par disparaître.

OBSERVATION n° 5 (empruntée à GOUGEROT)

Mme X..., 36 ans, commence par présenter un lupus érythémateux (*) (éruption d'aspect violacé, squammeux, infiltré, étendue en ailes de papillon au niveau du visage, en médaillons au niveau du thorax, du cou, des oreilles et du dos des mains).

Elle constitue en outre, ultérieurement, un tableau d'insuffisance surrénale : asthénie extrême, mélanodermie cutanéo-muqueuse, amaigrissement de dix kilos, hypotension (9-5), dans lequel s'intègrent, soulignons-le, des « douleurs musculaires spontanées et provoquées ».

Un traitement par le vaccin de Vaudremer, l'extrait surrénal total et l'adrénaline est institué. Sous son influence le lupus érythémateux guérit le premier. Beaucoup plus lentement, en deux ans, les autres manifestations s'estompent et disparaissent.

Ces observations mettent en évidence, dans les deux cas, l'existence incontestable d'une insuffisance surrénale vraisemblablement fonctionnelle, en tout cas passagère et réversible, survenue à l'occasion de « stress » infectieux. Puisque ces syndromes d'hypofonction capsulaire

(*) Il est opportun de signaler ici que, dans certaines maladies cutanéo-musculaires (dermatomyosites), l'influence possible d'une insuffisance surrénale a été incriminée. Nous ne pouvons nous étendre sur cet aspect de la question qui a été, en particulier, suggéré par MM. Bergouignan et Texier.

momentanée existent (Kappert, Thaddéa), rien n'interdit de leur rattacher les myalgies.

Mais rien, non plus, ne permet de le faire avec certitude. C'est pourquoi il convient, comme le fait d'ailleurs Hedinger, de soulever l'hypothèse et d'en rester là.

III. — PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de cette manifestation douloureuse reste obscure. Hedinger souligne que les myalgies de l'insuffisance surrénale n'ont aucun support anatomique appréciable. Elles doivent donc relever, pense-t-il, d'un processus humoral. Et il émet deux hypothèses dans ce sens :

— La première incrimine un déficit électif de quelques-unes seulement des hormones du cortex, les autres continuant à être secrétées en quantité plus convenable.

— La deuxième fait intervenir une élévation du taux du potassium sanguin et tissulaire, cette élévation n'ayant d'ailleurs, en elle-même, qu'une signification restreinte.

Nous allons revenir à présent sur ces deux hypothèses, les exposer puis les commenter. Après quoi, nous essaierons de conclure.

***

Il faut reconnaître, à propos de la première hypothèse, qu'Hedinger n'est pas très explicite sur la nature exacte du déficit hormonal qu'il met en cause ni sur son mécanisme d'action. Il se contente de supposer qu'il doit y avoir un déséquilibre dans le rapport minéralocorticoïdes-glucocorticoïdes (Lichtwitz) et que ce déséquilibre (qui n'existe pas dans le syndrome addisonien banal, ni expérimentalement après surrénalectomie, car le déficit porte équitablement sur tous les groupes hormonaux) est susceptible d'engendrer les myalgies. Mais dans quel sens

varie le rapport ? Comment sa variation retentit-elle sur les terminaisons sensitives ? Hedinger ne le dit pas.

D'après les observations relatées plus haut, il nous semble, si cette hypothèse est valable, que le déséquilibre éventuel doit résulter d'un déficit en minéralocorticoïdes, puisqu'on voit les myalgies rétrocéder sous l'influence de la Doca. Quant au mécanisme par lequel ce déséquilibre aboutit à la douleur, nous ne l'entrevoyons même pas.

Dans ces conditions, l'explication d'Hedinger reste bien vague. Simple vue de l'esprit, nullement contrôlée, elle ne garde guère en sa faveur qu'un fait : l'action de la Doca sur les phénomènes douloureux. Cet argument, il faut en convenir, est d'ailleurs bien insuffisant pour affirmer que l'apport exogène de minéralocorticoïdes intervient en rétablissant un hypothétique déséquilibre concernant les proportions entre ce groupe d'hormones et celui des glucocorticoïdes. Il est très possible, en effet, que cet apport exogène de Doca agisse tout différemment, ne serait-ce qu'en normalisant, par exemple, le taux du K tissulaire, ce qui nous ramène à la deuxième hypothèse.

A propos de cette deuxième hypothèse, Hedinger reste plus réservé encore.

« Comme hyper et hypokaliémie, écrit-il, sont accompagnées de manifestations cliniques identiques, on ne doit attribuer au déplacement de K qu'une signification restreinte. Il n'est vraisemblablement que l'expression d'un dérangement jusqu'à présent non saisissable situé plus profondément. »

Hedinger a peut-être raison. Pourtant, il semble bien que le potassium soit capable à lui seul d'exciter les éléments sensitifs comme cela a été constaté chez l'animal et chez l'homme.

Chez l'animal, Robert M. Moore opérant sur des chats, a montré qu'on peut provoquer une stimulation des éléments nerveux périphériques conduisant la sensibilité douloureuse à l'aide de sels de Lithium, Sodium, Caesium, Magnésium, Calcium et Strontium administrés par voie intra-artérielle, à condition d'utiliser des solutions hypertoniques où le taux du sel atteint environ 0,5 Molar. A l'opposé, les sels de K (ainsi que ceux de Rubidium et de Baryum) sont actifs à des concentrations beaucoup plus basses, hypo ou isotoniques, la douleur apparaissant pour une concentration en ion K d'environ 0,05 Molar. L'auteur pense que l'excitation douloureuse peut s'expliquer par l'entrée dans la cellule nerveuse d'un excès d'eau qui détermine sa turgescence. En effet, les ions K pénétrant très facilement dans le protoplasma cellulaire perturbent son équilibre osmotique et favorisent cet appel d'eau.

Chez l'homme, F. Arden, faisant ingérer de fortes doses (15 gr.) de Cl K à des volontaires, constate que « l'action du K sur les nerfs sensitifs périphériques est le fait le plus marquant et le plus désagréable de ces expériences ». Quarante minutes environ après la prise du produit, les sujets éprouvent, en dehors de certains troubles moteurs, une sensation de frémissement douloureux dans les mains et les pieds... puis de sévères paresthésies et des douleurs abdominales.

De même, Keith, Osterberg et Burchell, injectant à deux volontaires un sel de K par voie veineuse constatent qu'une vive douleur à type de brûlure remonte le long de la veine du coude vers l'épaule. Ce phénomène ne se produit pas si l'injection est poussée lentement. Les auteurs en déduisent que les terminaisons sensitives du vaisseau ont été stimulées par le K. Ils ont également observé des manifestations douloureuses chez des sujets ayant pris le K par la bouche. « Un de nos volontaires qui avait ingéré 12,5 gr. de Cl K, écrivent-ils, présenta des paresthé-

sies dans les mains et les pieds. A ce moment, la concentration de son sérum en K était arrivée à 332 mg. par litre. Chez un deuxième volontaire présentant aussi des paresthésies la concentration atteignit 328 mg. De même, chez un troisième, au taux de 342 mg. apparurent des paresthésies, mais dans les mains seulement. Par contre, chez un autre volontaire, il n'y eut pas de paresthésies, mais le K sérique ne s'éleva pas au-dessus de 263 mg. par litre, celui-ci étant très rapidement excrété. Ceci, concluent les auteurs, amène à penser qu'il y a une relation étroite entre l'élévation rapide du taux de K (jusqu'à 300 mg.) et l'apparition des paresthésies.

Des travaux précédents il ressort que l'ion K est tout particulièrement susceptible chez l'animal d'exciter les terminaisons sensitives et qu'il le fait aussi, expérimentalement, chez l'homme quand sa concentration dans le sérum s'élève assez rapidement au-dessus de 300 mg par litre.

Or, ce taux peut être atteint dans le syndrome addisonien. Par exemple, dans l'observation n° 1, nous avons vu qu'au plus fort des douleurs le K était à 320 mg. par litre. Il n'est donc pas impossible que ce mécanisme ait pu jouer dans ce cas particulier — et puisse jouer dans d'autres cas similaires — un rôle non négligeable dans la genèse des myalgies. Cette hyperkaliémie relevant du déficit en minéralocorticoïdes on comprend l'action heureuse de la Doca.

Mais, à l'encontre de cette pathogénie, certaines objections se présentent immédiatement à l'esprit. Dans bien des cas de maladie d'Addison, par exemple, le K sanguin peut dépasser 300 mg. par litre sans qu'il soit observé de myalgies ! Pourquoi ? De même, il faut noter que les impressions douloureuses provoquées expérimentalement chez l'homme par l'administration de potassium sont assez particulières. Nous l'avons vu, ce sont principalement

des sensations de frémissement et des paresthésies frappant presque électivement les mains et les pieds. On ne peut pas dire que ces manifestations offrent une ressemblance évidente avec les myalgies que nous envisageons. Dans ces conditions, on est en droit de se demander si ces deux types de souffrance sont bien de même nature.

⁂

Aussi, il faut avouer, malgré tout ce qui précède, que nos connaissances sur la pathogénie des myalgies addisoniennes restent très imparfaites.

L'hypothèse mettant en jeu un déséquilibre secrétoire perturbant le rapport minéralocorticoïdes-glucocorticoïdes est absolument gratuite et ne repose sur aucune base expérimentale.

L'hypothèse incriminant une surcharge en ions K est plus vraisemblable, car elle possède quelques arguments expérimentaux en sa faveur. Mais elle ne satisfait pas entièrement l'esprit et laisse de grosses objections sans réponse.

En définitive, le mécanisme d'apparition des douleurs musculaires par insuffisance surrénale lente reste à découvrir. L'étude de cette manifestation offrait malgré tout sur le plan clinique un certain intérêt, puisque sa méconnaissance, dans quelques-unes des observations que nous avons présentées, a conduit à des erreurs aussi bien dans l'édification du diagnostic que dans la conduite du traitement.

LES PARALYSIES

Les premiers auteurs qui, vers 1938, utilisèrent la Doca sur une grande échelle dans le traitement de la maladie d'Addison furent obligés de tâtonner quelque peu avant de trouver la posologie correcte de ce produit. Pendant cette période de tâtonnement, ils eurent l'occasion d'assister à des accidents de surdosage, évidemment plus rares de nos jours.

Les accidents provoqués par l'excès de doca consistent essentiellement en une surcharge aqueuse du sang et des espaces lacunaires. Outre l'hypertension vasculaire, cette surcharge aqueuse peut entraîner des œdèmes périphériques ou viscéraux et, quelquefois, une décompensation cardiaque. Tout ceci est fort bien connu.

Mais il est moins bien connu que des manifestations paralytiques transitoires frappent parfois les patients soumis à un surdosage thérapeutique. Thorn et Firor les signalèrent pour la première fois en 1940. Ils les avaient observées à deux reprises pour un total de 65 malades traités par la Doca.

Quelques années plus tard (1942), faisant, avec Dorrance et Day, le bilan des complications apparues en cours de traitement chez 158 Addisoniens, Thorn relève encore ces paralysies dans deux pour cent des cas.

Leur incidence n'est donc pas négligeable. Pourtant, elles sont moins fréquentes, semble-t-il, qu'une autre complication musculaire : la contracture, observée dans 3 % des cas. Ces contractures feront l'objet d'un prochain chapitre.

D'ores et déjà, nous voulons attirer l'attention sur la remarque suivante : Thorn semble être le seul auteur ayant observé ces manifestations musculaires. Dans les autres publications concernant le traitement hormonal de la maladie d'Addison, il n'est fait, la plupart du temps, aucune mention relative à des paralysies. Quelquefois, cependant, l'éventualité de cette complication est signalée (Kuhlmann, Mach), mais alors les auteurs renvoient invariablement aux articles de Thorn sans pouvoir apporter aucune observation personnelle. Ce fait méritait d'être souligné.

Notre étude des paralysies musculaires par excès de doca se divisera en deux parties. Nous envisagerons l'aspect clinique du syndrome dans la première et son aspect physiopathologique dans la deuxième.

I. — ETUDE CLINIQUE

En 1940, Thorn et Firor écrivaient : « L'excès de traitement peut provoquer un abaissement du K. Il s'ensuivit, dans deux cas, une faiblesse musculaire et des paralysies transitoires frappant les muscles extenseurs du cou, des mains et des pieds. Ces paralysies furent d'installation brutale et de nature transitoire, ressemblant aux paralysies périodiques familiales dans lesquelles le K sanguin s'abaisse durant les attaques ».

Malheureusement, il n'est pas donné de plus amples détails sur ces attaques et aucune référence ne permet d'aller en chercher ailleurs. D'autre part, nous n'avons pour illustrer notre description clinique, que deux observations très succinctes trouvées par hasard dans la littérature.

La première est empruntée à Kuhlmann. Elle concerne un malade que Kuhlmann eut l'occasion d'observer chez Thorn et qui représente, vraisemblablement, un des cas cités par cet auteur dans son article de 1940.

OBSERVATION n° 1 (empruntée à KUHLMANN)

Il s'agit d'un sujet de 19 ans présentant depuis trois ans des signes de maladie d'Addison.

« Par un traitement combiné de désoxycorticostérone et de Na Cl, il avait retrouvé un bon état général et il fut décidé de profiter de cette amélioration pour procéder à l'ablation d'un rein tuberculeux. Avant et après l'opération, le malade reçut ,pour éviter un choc opératoire dangereux des quantités importantes de solution salée et glucosée intra-veineuse et une dose journalière de 25 milligrammes de doca. Il fit, quelques jours après l'opération, à deux reprises, des crises soudaines et passagères de parésie musculaire généralisée avec paralysie complète des muscles extenseurs de la nuque, des pieds et des mains. Or, au moment de ces crises, le taux du K. sérique fut fortement abaissé. Ces crises ne se reproduisirent plus quand on en revint aux doses d'entretien habituelles de désoxycorticostérone et de sel, et aucun symptôme neurologique ne put être mis en évidence après la cessation des crises. »

La deuxième observation que nous avons trouvée dans la littérature médicale est empruntée à THORN et CLINTON qui la publièrent en 1943. Le cas n'est pas pur puisqu'à l'insuffisance surrénale s'associe un diabète et que le traitement, outre la doca, comporte de l'insuline. Toutefois, il semble que l'acétate de désoxycorticostérone ait joué le rôle prépondérant dans le déclenchement du trouble paralytique.

OBSERVATION n° 2 (empruntée à THORN et CLINTON)

Un jeune homme de 26 ans, Addisonien depuis trois ans, bien équilibré par son traitement, commence en 1942 un diabète maigre. A cette époque comme une mauvaise angine s'est déclarée, et comme, par-dessus le marché, il est deshydraté par sa polyurie, on lui fait une cure intensive de doca, à des doses non précisées. En même temps il reçoit de l'insuline.

« Une intéressante et inhabituelle réaction survint chez ce sujet pendant la période initiale d'administration d'insuline

à la suite d'un traitement par d'importantes injections supplémentaires d'acétate de désoxycorticostérone et par des prises supplémentaires de ClNa. Elle se caractérisa par le développement rapide d'une paralysie des muscles des deux jambes et des pieds. Il n'y eut ni douleurs, ni troubles sensitifs, ou réflexes apparents. Un diagnostic provisoire de paralysie par chute du K. fut proposé et sembla être confirmé par le bas niveau du K. sérique noté à cette période (3,46 m. eq. par litre) ainsi que par la frappante amélioration qui suivit la prise de citrate de K... Il est possible chez ce patient que la fuite du K. hors du sérum, consécutive à l'administration d'insuline en présence d'une glycémie élevée, ait augmenté l'effet du surdosage thérapeutique en acétate de désoxycorticostérone et sel. ».

COMMENTAIRES

Ces observations mettent en évidence le caractère éphémère de ces paralysies, leur prédominance au niveau des extrémités, leur coïncidence constante avec une hypokaliémie, leur régression enfin sous l'effet d'une thérapeutique par les sels de K. Le phénomène ne semble s'accompagner d'aucun contexte neurologique. En tout cas, il ne laisse aucune séquelle nerveuse ou musculaire et disparaît aussi promptement qu'il était apparu.

Faut-il en déduire que le pronostic de cet accident est toujours bénin. Nous ne le pensons pas. En effet, il n'est pas interdit de prévoir que l'impotence brutale qui frappe habituellement les muscles des extrémités puisse quelquefois frapper les muscles respiratoires et, en l'absence de soins immédiats, entraîner la mort. Ce dénouement tragique a pu être observé dans certains cas de paralysie périodique familiale (Silverstein). La paralysie des muscles respiratoires a de même été signalée à l'occasion d'une chute potassique importante chez des malades en état de coma diabétique. Or, les accès paralytiques de ces affections ressemblent étrangement, tant du point de

vue clinique que du point de vue pathogénique, à ceux que nous étudions ici.

II. — PHYSIOPATHOLOGIE

On sait — et nous avons eu l'occasion de le rappeler à plusieurs reprises — que le déficit en minéralocorticoïdes permet une fuite chlorurée sodique par les urines et une accumulation de K dans les humeurs. Inversement, il a été plusieurs fois vérifié que l'excès de doca provoque le phénomène opposé : rétention de ClNa et appauvrissement en K.

Tous les auteurs qui ont abordé le problème de la physiopathologie des paralysies par surcharge en désoxycorticostérone ont invoqué cet appauvrissement en K pour expliquer cette complication.

Nous avons vu que Thorn et Firor, en 1942, faisaient déjà appel à ce mécanisme. Ils s'appuyaient alors sur l'analogie présentée par ce trouble moteur avec les crises d'impotence de la paralysie familiale périodique. En effet, peu de temps auparavant (1938), Puddenz venait de mettre bien en relief le rôle de l'hypokaliémie dans cette affection. Cet auteur avait trouvé que la chute du potassium sérique était constante au cours des crises et que l'administration de potassium, en ramenant la potassémie à la normale, faisait disparaître le trouble parétique.

Ultérieurement, de nombreux arguments cliniques et expérimentaux devaient venir renforcer l'hypothèse de Thorn. Nous citerons les travaux de Ferebee chez l'animal (1941), et les documents humains rapportés par Brown, Currens et Marchand (1944), par Holler (1946), et par Nicholson et Branning (1947). Ils établissent tous une liaison entre le taux du K sanguin et l'apparition de phénomènes paralytiques réversibles.

Expérimentalement, Ferebee et ses collaborateurs prirent six chiens normaux, soumis à un régime alimentaire identique et, après trois semaines d'observation préliminaire où poids, prises liquidiennes et taux des électrolytes furent strictement mesurés, ils leur injectèrent tous les jours, sous la peau, 25 mg. de doca en solution huileuse. Les animaux furent alors divisés en deux groupes de 3. Le premier groupe reçut en boisson de l'eau pure; le deuxième groupe reçut une solution contenant 0,15 % de Cl K.

Le tableau suivant, mieux que tout commentaire, exprime les résultats enregistrés, du point de vue musculaire, au cours de ce traitement :

1er animal — non traité : rien

2e animal
- 1° non traité : rien
- 2° 1 mois de doca seule : paralysé

3e animal
- 1° non traité : rien
- 2° 1 mois de doca seule : paralysé

4e animal
- 1° non traité : rien
- 2° 1 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 3° 2 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 4° 8 jours de doca seule : légère faiblesse

5e animal
- 1° non traité : rien
- 2° 1 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 3° 2 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 4° 8 jours de doca seule : pas de faiblesse
- 5° 14 jours de doca seule : paralysé

6e animal
- 1° non traité : rien
- 2° 1 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 3° 2 mois de doca + KCl : pas de faiblesse
- 4° 8 jours de doca seule : légère faiblesse
- 5° 14 jours de doca seule : paralysé

Les dosages effectués en cours d'expérience montrèrent que le traitement hormonal provoquait une légère hausse du Na sérique, environ 4 à 5 mil. éq. par litre et une chute du K sérique, 1 à 1,5 mil. èq. par litre environ. L'élévation du Na fut à peu près égale dans les deux groupes, mais la chute du K fut moindre chez les animaux prenant du Cl K.

Les résultats de l'analyse chimique des muscles squelettiques prélevés à divers intervalles pendant l'expérience montrent que l'action préventive du Cl K semble liée au maintien d'un taux normal des électrolytes dans la cellule musculaire.

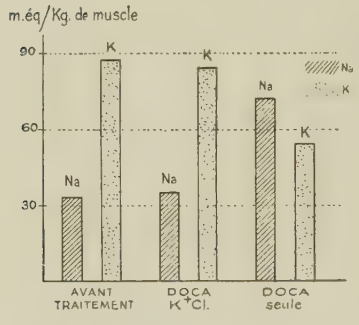

Figure 1

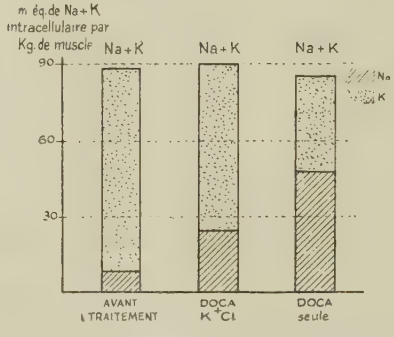

Figure 2

La figure 1 montre les quantités respectives de Na et de K trouvées par kg de muscle frais dans les différentes circonstances de l'expérience. On y voit que le K baisse à mesure que le Na augmente. La teneur en Na intracellulaire du muscle paralysé montre (Figure 2) qu'environ 30 % du K cellulaire a été remplacé par du Na lorsque la paralysie apparaît. Le remplacement se fait à peu près intégralement, chaque atome de Na gagné par la cellule correspondant à un atome de K perdu.

Tous ces résultats mettent en lumière de manière éclatante le rôle de l'hypokaliémie dans la genèse des para-

lysies. Pour Ferebee, la doca, en exagérant l'excrétion urinaire du K, abaisse la potassémie. Cet abaissement détruisant l'équilibre entre K intracellulaire et K extracellulaire entraîne une déperdition croissante de ce métal par la cellule. Le K perdu est alors progressivement remplacé à l'intérieur du protoplasma par du Na. Lorsque environ 30 % du K intracellulaire est ainsi remplacé, la paralysie s'installe.

⁂

Brown, Currens et Marchand ont publié, en 1941, deux observations de malades atteints de néphrite chronique et qui présentèrent tous deux, à plusieurs reprises, des attaques de paralysie.

Le premier patient, un sujet de 29 ans, néphritique, recevait du chlorure d'ammonium depuis quelques temps, lorsqu'il fut pris de faiblesse, puis de paralysie flasque. Le trouble, d'abord localisé aux membres inférieurs, s'étendit secondairement au tronc et aux membres supérieurs. Une amélioration spectaculaire se produisit après quelques heures d'un traitement par le ClK et la force revint complètement en quelques jours. Le mois suivant, un nouvel épisode, qui s'ébauchait, fut évité par la prise préventive de 3gr. de ClK par jour.

La deuxième patiente, une femme de 24 ans, institutrice, atteinte de néphrite chronique avec acidose, présenta successivement, à quelques semaines d'intervalle, sept épisodes de paralysie régressant chaque fois spontanément en deux à quatorze jours. Le trouble frappait surtout les membres et s'accompagnait fréquemment de paresthésies. Les muscles masticateurs furent atteints au cours d'une attaque; une autre fois, la paralysie fut généralisée, aboutissant à la chute sur le plancher en pleine classe. Dans cette dernière occasion, il fut trouvé une potassémie à 4,5 mil. èq. par litre, mais le dosage fut pra-

tiqué après récupération des forces. Les deux derniers épisodes consistèrent, non plus en paralysies, mais en crampes musculaires affectant les extrémités. Le K sanguin, à ce moment, était à 2 milliéquivalents par litre.

Les auteurs, dans ces deux cas, concluent à l'origine hypokaliémique des paralysies. Ils expliquent la chute du K par « une incapacité du rein malade à former de l'ammoniaque en association avec l'excrétion de radicaux acides. » (???).

Cette explication est un peu rapide et les observations de ce fait, sont assez peu démonstratives. Les suivantes le sont davantage.

En 1946, Holler présente le cas d'une jeune fille de 18 ans, diabétique, ayant un peu négligé son traitement, menée à l'hôpital en état de coma. A sa sortie du coma, elle est prise d'une dyspnée croissante, bientôt dramatique. pourtant, cœur et poumons se révèlent radiologiquement normaux. Il s'agit d'une paralysie partielle des muscles respiratoires. Les extrémités peuvent être mobilisées, mais la force musculaire y est très affaiblie. On place la malade dans un poumon artificiel. Sa gêne respiratoire y disparaît, mais sévit à nouveau dès qu'on soustrait la patiente de l'appareil pour les soins d'hygiène ou les ponctions veineuses. A ce moment, la kaliémie est à 2,5 mil. éq. (98 mg.) par litre. On administre alors 1,5 gr. de ClK en solution à 2 % perfusée dans la veine. 35 minutes après l'institution de ce traitement, l'amélioration est spectaculaire : la dyspnée se trouve complètement levée, mais malheureusement elle repartira au bout d'une demi-heure. Une perfusion sous-cutanée de 200 cc. d'une solution à 2 % de ClK est alors mise en train et suivie de la prise orale de 2 gr., puis de 1 gr., de citrate de K, toutes les heures. Sous l'influence de cette thérapeutique, la gêne respiratoire disparaît totalement et ne reviendra plus. Après 5 jours de

traitement, le potassium sanguin était à 5,7 milliéquivalents (197 mg.) par litre.

En 1947, Nicholson et Branning rapportent deux cas absolument similaires.

La première malade, âgée de 38 ans, diabétique depuis 6 mois, ayant arrêté son traitement insulinique, arrive en état de coma. Elle en sort après deux heures de soins énergiques. Douze heures plus tard, elle commence à éprouver de la peine à respirer. La gêne va croissante; la respiration devient rapide et superficielle. On ne trouve rien à l'examen en dehors d'une grande faiblesse musculaire. La malade meurt dans le collapsus 37 heures après son admission. Les dosages de K montrent que celui-ci dégringola progressivement au point que, 6 heures avant la mort, la kaliémie était à 2,5 mil. éq. par litre. Le premier jour de son hospitalisation, outre insuline et sucre, cette malade avait reçu 9 litres de solution salée isotonique.

La deuxième malade, âgée de 60 ans, diabétique ancienne, entre également à l'hôpital en état de coma pour avoir négligé depuis quelques jours de faire ses injections d'insuline. Elle est tirée du coma après 6 heures de soins et ne présente, à ce moment, aucune gêne respiratoire. Mais, au bout d'une heure, la respiration devient rapide, superficielle et difficultueuse. On donne alors à la patiente, toutes les demi-heures 6 gr. de ClK en solution per os. Après deux heures de ce traitement, la ventilation pulmonaire redevient normale. La malade se sent nettement améliorée et guérira sans incident. Au maximum de la dyspnée, le potassium sanguin était à 1.9 mil. éq. par litre.

Pour expliquer la chute du K sanguin dans ces états d'acidose diabétique, Holler, aussi bien que Nicholson, invoquent différents facteurs dont voici les principaux:

1° La déshydratation qui, selon Elkington et Winkler (on trouvera toutes références utiles dans l'article de Hol-

LER) est susceptible de provoquer une hypokaliémie, le K s'échappant avec l'eau cellulaire. Chez nos malades, la déshydratation fut intense pendant la période de suppression de l'insuline et consécutive à une reprise de la polyurie.

2° L'augmentation de la concentration des urines en ions K qui, selon ATCHLEY, survient chez tout diabétique suspendant son insuline.

3° L'insulinisation thérapeutique intense qui, selon HARROP et BENEDICT, ou encore selon BRIGGS et KERR, provoque un effondrement de la potassémie. L'insuline fut administrée à haute dose chez nos malades afin de les tirer du coma.

4° La dilution du K dans le sérum à la suite de l'administration parentérale massive (9 l. par jour dans un cas) de liquide.

Dans ces observations, l'hypokaliémie est constamment présente et nette au cours des accès paralytiques. Elle est toujours maxima au maximum de ces accès. Ceux-ci, enfin, régressent quand la potassémie se relève. Il n'est donc pas douteux qu'il existe une relation de cause à effet entre la chute du potassium sanguin et l'apparition des paralysies.

⁂

Tous ces documents, cliniques ou expérimentaux, constituent un faisceau d'arguments très valables en faveur de l'hypothèse rattachant les phénomènes paralytiques transitoires observés chez les Addisoniens en traitement à une chute du K sérique provoquée par un excès de doca.

Pour notre part, nous croyons à cette pathogénie. Plus exactement, nous pensons que c'est dans cette direction qu'il faut pousser les recherches afin de déterminer pourquoi la chute du K dans les humeurs ou son remplacement

éventuel dans la cellule par du Na aboutit à l'adynamie complète. Il faut également se demander pourquoi le trouble affecte avec prédilection une topographie différente selon que l'hypokaliémie est provoquée par la doca ou par l'insuline. Enfin, on ne sait pas non plus pourquoi, à traitement égal, beaucoup d'Addisoniens échappent à cette complication motrice. Faut-il faire intervenir une prédisposition individuelle ? Faut-il invoquer une moindre insuffisance surrénale rendant plus aisé le surdosage? Tous ces points sont à élucider.

En résumé, il faut retenir de cette étude que les paralysies musculaires ne sont pas une manifestation spontanée de la maladie d'Addison, mais un néosymptôme artificiellement créé par un excès de traitement. Ce néosymptôme est lié à une chute de la kaliémie. C'est pourquoi il importe de ne pas donner à l'Addisonien traité par la doca un régime carencé en sels de potassium.

LES CONTRACTURES

I. — ETUDE CLINIQUE

Les contractures sont une manifestation musculaire très peu décrite de l'insuffisance surrénale lente. Nous n'avons trouvé à leur sujet dans la littérature médicale que quelques courtes lignes rédigées par Thorn, Dorrance et Day.

En 1912, faisant le bilan des accidents rencontrés chez 158 Addisoniens en traitement par la doca, ces auteurs disent avoir observé à trois reprises « une douloureuse et gênante contracture des muscles et tendons de la cuisse. Cette complication, écrivent-ils, survient après quelques semaines ou quelques mois de traitement hormonal suivi. Elle ne fut observée que chez des sujets préalablement impotents du fait d'une asthénie accusée ou d'une atteinte arthritique de l'articulation du genou. Au début, à cause de la localisation périarticulaire de la douleur, on pensa que ces sujets faisaient une rechute de leurs arthrites. Puis les cuisses commencèrent à se fléchir sur l'abdomen et les malades furent bientôt incapables de marcher par impossibilité d'étendre les jambes. La radiographie ne révéla pas de lésions articulaires manifestement évolutives. »

Ainsi, au même titre que les paralysies, les contractures musculaires douloureuses que nous envisageons ici apparaissent non comme une manifestation spontanée de la maladie d'Addison, mais comme un néosymptôme, une complication de sa thérapeutique.

Cette complication, selon Thorn, « mérite attention à cause de la facilité qu'il y a à la confondre avec les douleurs musculaires communément observées dans l'insuffi-

sance surrénale lente et qui cèdent au traitement hormonal et salé ». Elle mérite encore attention par sa relative fréquence (3 % des cas). A ce propos, nous nous étonnons qu'en dehors des indications très succinctes reproduites ci-dessus nous n'ayons su trouver dans la littérature médicale, aucune allusion à cette manifestation musculaire si particulière qui semble être passée complètement inaperçue. Peut-être avons-nous mal cherché.

Quoi qu'il en soit, la pénurie des documents concernant ce syndrome de contractures confère tout leur intérêt aux deux observations que nous pouvons présenter ici grâce à l'obligeance de MM. les Professeurs Aubertin et Broustet, grâce aussi à la bienveillante sollicitude et à la clairvoyance de M. le Professeur agrégé Bergouignan qui s'intéressa tout particulièrement au problème nosologique posé par ces deux cas.

1° Observations

OBSERVATION n° 1 due à l'obligeance de

M. le Professeur Broustet

En 1945, Mlle Lat... commence à 45 ans, un syndrome d'insuffisance surrénale lente. Dans son passé, en dehors des maladies infectieuses de l'enfance, on retrouve une pleuro-péritonite tuberculeuse à 22 ans en 1922, et à 29 ans, en 1929 une adénopathie de nature tuberculeuse probable. A partir de 1932, elle aurait présenté des crises abdominales attribuées à un volvulus. Enfin, elle est sujette à des accès de migraine survenant surtout au moment des règles. Elle a toujours été un peu asthénique et a constitué au cours de son adolescence une cyphose dorsale assez marquée due probablement à une épiphysite vertébrale banale.

En 1945, elle accuse une fatigue plus grande qui n'est pas rapportée d'abord à sa vraie cause. A partir de février 1946, après diverses médications toniques, elle reçoit des injections irrégulières de syncortyl à des doses non précisées. Pendant

toute cette période elle maigrit de 3 ou 4 kilogs et brunit d'une façon notable. En juin 1946, elle présente des signes indiscutables de maladie d'Addison (Professeur Broustet) : mélanodermie très marquée frappant les téguments et la muqueuse buccale; asthénie très accentuée; hypotension (avec absence d'oscillations apparentes à la radiale) 9,5-6 à l'humérale.

Les douleurs musculaires sont apparues très précocement dans le courant de l'année 1945. Elles s'accompagnent probablement d'arthralgies des genoux qui gênent la marche surtout quand la malade veut se mobiliser après s'être reposée. Mais ce n'est qu'à partir de mai 1946, que le syndrome musculaire prend toute son ampleur. Dans le décubitus, la nuit, l'extension des genoux est impossible, la malade reste recroquevillée. Elle a l'impression que ses muscles sont contracturés. Mais sur ce fond de contracture surviennent, surtout certaines nuits, des crampes intermittentes qui durent 1 à 2 minutes et envahissent toute la musculature des membres inférieurs pour remonter parfois jusqu'à l'abdomen. Il faut noter que si les douleurs musculaires, la contracture et les crampes frappent surtout les membres inférieurs, la malade accuse aussi parfois une impression de raideur du membre supérieur droit mais dont l'intensité n'est pas comparable à celle des manifestations crurales.

Au moment de l'examen on est frappé par l'attitude de la malade en position debout. Les membres inférieurs sont plicaturés par une demi-flexion des genoux et la patiente avance avec difficulté. A la palpation on constate que la contracture frappe surtout les muscles postérieurs de la cuisse. Par des manœuvres douces on parvient à réaliser une extension quasi complète des membres inférieurs, mais au prix d'ur écartement des orteils. Il suffit de fléchir l'une des deux jambes pour que cet écartement cesse sur le membre resté étendu. Au moment de l'examen, les muscles abdominaux et lombaires ne sont pas contracturés. La palpation réveille des douleurs musculaires à la fois au mollet et à la cuisse. Les réflexes tendineux sont normaux. Il n'existe pas de signe de Babinski. Le 12 juin 1946, on trouve dans le sang : potassium : 0,221 gr.; sodium : 3,170 gr.

Il faut relever que si les douleurs musculaires étaient apparues dès 1945, la contracture, avec paroxysmes douloureux, ne s'est installée qu'en mai 1946, au moment où un traitement régulier par le Syncortyl a été institué. Pourtant, il semble que les doses de Syncortyl employées aient été relativement faibles, de l'ordre de 5 milligrammes par jour. En juillet 1946, une implantation de pellets (dose non précisée) est pratiquée. La malade accuse un œdème des membres inférieurs, puis des crises douloureuses très vives de ces mêmes membres se propageant quelquefois jusqu'à la musculature de l'abdomen. Il semble que pendant l'été 1946, le syndrome de contracture musculaire douloureux ait été à son maximum.

Par contre, l'état général s'améliore, la tension artérielle se relève : 13-7 à la radiale, indice 3.

A partir de 1947, les douleurs musculaires diminuent d'intensité, bien que la malade garde encore une plicature des membres inférieurs mais sans crises paroxystiques. La tension artérielle par contre baisse : 10-6, indice 0,5. Cette contracture elle-même varie assez considérablement d'une semaine à l'autre, ce que la malade attribue à diverses médications accessoires (becozyme) prises à ce moment-là. Le 24 mars 1947 on trouve dans le sang : glucose 0,74 gr.; sodium : 3,30 gr.; potassium ; 0,21 gr.

De 1947 à 1949, la malade n'est suivie que d'une façon très irrégulière. Son état général se maintient. Des implantations très espacées semblent avoir suffi à conserver un équilibre à peu près satisfaisant. A partir de 1948, les douleurs des membres inférieurs rétrocèdent pour disparaître presque complètement. La malade ne se plaint plus de contractures ni de crampes.

A partir de 1949, elle est suivie par le Professeur Lemaire à la consultation de l'hôpital St-Antoine. Elle est ménopausée depuis peu et se plaint de bouffées de chaleur et de palpitations. Par ailleurs, on note : une fatigue assez grande, une tension artérielle à 12-8 et des myalgies peu marquées. Dans le sang : sodium : 2,96 gr.; potassium : 0,223 gr. L'éli-

mination urinaire des 17-cétostéroïdes est de 1,3 mgr.. par 24 heures. L'épreuve de Thorn à l'adrénaline produit une chute des éosinophiles de 51 %.

En décembre 1949, 400 mgr. de Syncortyl sont implantés qui n'empêchent pas qu'en 1950, la malade accuse anorexie, asthénie et amaigrissement. En juin 1950, on implante à nouveau 500 mg. de Syncortyl et on donne 8 gr. de sel par jour. Ceci provoque une réaction nette de surdosage avec œdème sous-cutané diffus, tension à 15-9. On cesse l'administration de sel. En août 1950, la malade reste très asthéniée. En janvier 1951, elle contracte une grippe banale qui entraîne une poussée évolutive de grande insuffisance surrénale à laquelle elle succombe le 6 janvier.

En résumé, il s'agit d'une maladie d'Addison d'évolution lente au cours de laquelle s'est installé un syndrome musculaire douloureux. Celui-ci commença très précocement, dès 1945, avant tout traitement, par des myalgies. Au cours de l'été 1946, au moment où un traitement régulier par le syncortyl venait d'être institué, au moment où la maladie semblait correctement stabilisée, le syndrome musculaire atteignit son maximum d'intensité sous forme d'une contracture douloureuse permanente avec crises paroxystiques frappant surtout les membres inférieurs. Plus tard, à mesure que le syndrome Addisonien évoluait et semblait devenir plus difficile à compenser, le syndrome musculaire s'atténua progressivement, puis disparut à peu près complètement vers 1949 pour ne plus revenir, pas même à l'occasion du surdosage thérapeutique de juin 1950.

OBSERVATION n° 2 due à l'obligeance de

M. le Professeur Aubertin

(à paraître dans les *Annales d'Endocrinologie*)

Au début de sa maladie, Mme L... Jeanne, est une femme de 52 ans, ménopausée depuis 1947, ayant présenté une pleurésie à 20 ans et du paludisme vers 30 ans. Son père est mort paralysé; sa mère a été tuée dans un accident, son mari a

succombé à une maladie de cœur. Elle a deux enfants vivants et bien portants, un frère et une sœur en bonne santé.

C'est en février 1948 que l'affection se déclare. A l'occasion d'un séjour à Paris chez sa sœur, Mme L... qui depuis quelques mois déjà se sentait lasse et anorexique, est prise d'une asthénie intense, avec perte complète de l'appétit et constipation opiniâtre. Cette fatigue est telle que le moindre effort est impossible et que la malade a présenté deux ou trois syncopes. Elle accuse en même temps quelques douleurs lombaires et articulaires. Le médecin parisien appelé à son chevet est frappé par la teinte bronzée des téguments, trouve une tension artérielle maxima à 5, porte le diagnostic de maladie d'Addison et fait hospitaliser la malade à l'hôpital Ténon, où elle est traitée pendant 15 jours par des injections de Syncortyl qui l'améliorent considérablement.

Elle revient alors à Bordeaux et, à la suite d'une interruption de son traitement, elle est admise à l'hôpital St-André au mois d'avril 1948, où elle est suivie par M. le Professeur Broustet.

A ce moment, c'est une malade fatiguée, anorexique, souffrant des articulations. Elle présente une mélanodermie très importante, surtout marquée au niveau de la face, des mains et des pieds, avec plaques brunâtres au niveau de la langue et de la muqueuse jugale. La tension artérielle est à 14-7 (les résultats des recherches biologiques effectuées sont consignés dans le tableau annexé à cette observation).

On la traite par des injections de DOCA. Sous leur influence, l'état général se relève, l'appétit revient, les douleurs rétrocèdent (la mélanodermie persiste), et le 8 mai 1948, dix pellets de 100 milligrammes de DOCA sont implantés.

Est-ce une coïncidence ? Peu après cette implantation, s'installe un symptôme inattendu qui désormais va dominer jusqu'au bout le tableau clinique : il s'agit d'une contracture musculaire douloureuse sur les caractères de laquelle nous reviendrons dans un instant. Des troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie avec amaigrissement

important, l'accompagnent au début, mais en quelques mois, ils vont s'atténuer et régresser. Quant aux signes addisoniens initiaux : asthénie, hypotension, etc... ils vont subir, à l'exception de la mélanodermie, quelques fluctuations pendant le cours de la maladie; mais celles-ci étant facilement corrigées par de nouvelles implantations de DOCA (6 pellets en mars 1949, 2 pellets en février 1950, 1 pellet en décembre 1950), nous les laisserons volontairement au second plan.

Donc, peu après l'implantation, Mme L.... commence à se plaindre d'une douleur lancinante qui frappe les lombes, les cuisses et les jambes. C'est une souffrance sourde, permanente, sans irradiation, que rien ne calme : antialgiques pris par la bouche, salicylate intraveineux, bains d'huile, massages, radiothérapie, etc..., échouent à tour de rôle ou ne donnent que des sédations très partielles et très éphémères. Les jointures ne sont pas tuméfiées et les examens radiographiques pratiqués en juillet 1948 ne montrent pas de lésions osseuses ou articulaires appréciables. Il semble s'agir de myalgies. Bientôt d'ailleurs la malade accuse d'elle-même une contracture nette au niveau des cuisses, qui rend la marche excessivement pénible et l'oblige à se tenir courbée en deux.

A l'examen, debout, on retrouve cette attitude très particulière, cette incurvation en S italique, tronc infléchi en avant, membres inférieurs en flexion, avec adduction forcée des cuisses qui fait se toucher les genoux. L'attitude persiste en position couchée où la palpation met en évidence la tension douloureuse des muscles lombaires, des muscles abdominaux (qui donnent l'impression d'un ventre de bois) des fléchisseurs de la jambe et des adducteurs de la cuisse. Ces muscles sont sensibles à la pression. La mobilisation passive, qui rencontre une résistance hypertonique, provoque de vives souffrances; certains mouvements sont aisés et indolores : ce sont la flexion de la cuisse sur le bassin ou bien la flexion de la jambe sur la cuisse ou encore les mouvements d'adduction du membre inférieur. Par contre, l'extension de la jambe sur la cuisse est particulièrement douloureuse et limitée à 115° environ à partir de la flexion maxima. Elle

provoque une accentuation de l'ensellure lombaire. De même, l'adduction est très pénible et très réduite. La partie supérieure du corps est indemne de toute contracture.

L'examen neurologique est entièrement négatif : pas de trouble des réflexes, aucun trouble des sensibilités subjective ou objective, aucun trouble des organes des sens (pour les recherches biologiques, se reporter au tableau annexé à cette observation).

Ce curieux syndrome ne va pas sans soulever des problèmes pathogéniques. On pense à des arthrites provoquées par un surdosage thérapeutique en DOCA et s'accompagnant de contracture réflexe. On pense même à un état de camptocormie où interviendrait « un facteur névropathique chez une femme quelque peu débile et geignarde ». Nous discuterons plus loin ces étiologies.

Quoi qu'il en soit, cet état persistant depuis deux ans et demi, en janvier 1951, la malade est adressée dans le service du Professeur Aubertin pour tentative de traitement par la cortisone. Là, tout au cours de son séjour, de nombreux examens humoraux sont pratiqués (les lire sur le tableau annexé à l'observation). On relève en particulier au mois de janvier, une déficience hépatique bien mise en évidence par les épreuves d'exploration fonctionnelle (test de Gros : 0,8; test de Wunderly : 8; test de Hanger ++; test de Mac Lagan : 39; test de Kundel : 136). Cette insuffisance hépatique sera passagère. De nombreuses radiographies ne montrent pas d'altération articulaire appréciable.

Le traitement est commencé en février. Du 1er février au 20 mars, la malade reçoit 100 mg. de cortisone tous les jours, puis 100mg. tous les deux jours du 20 mars au 16 avril. Incident : un œdème important des membres inférieurs et de la région lombaire qui régresse rapidement dès qu'on supprime les injections de DOCA. Quels sont les effets de cette thérapeutique ? Dès le 4 février, l'amélioration se fait nettement sentir et, un mois après le début du traitement, le résultat est spectaculaire : les myalgies ont rétrocédé, la con-

tracture a disparu, et, chose curieuse, la mélanodermie s'est considérablement atténuée. Maintenant, la malade se redresse presque complètement et peut étendre ses membres inférieurs. Cependant, les articulations coxo-fémorales et les genoux n'ont pas repris leur liberté, de sorte que l'extension complète demeure encore impossible. Le syndrome articulaire se révèle plus marqué au genou gauche et s'accompagne ici d'une atrophie réflexe du quadriceps, alors que tous les autres muscles ont gardé leur volume et repris une consistance normale.

⁂

Le traitement est arrêté le 16 avril et l'amélioration se maintenant, la malade retourne dans sa famille le 3 mai 1951.

⁂

Le tableau suivant donne les résultats des différentes recherches humorales pratiquées chez notre deuxième malade tout au long de l'évolution de son mal. Comme nous le verrons plus loin ces multiples explorations biologiques n'ont guère éclairé les aspects physiopathologiques du syndrome de contractures.

⁂

En résumé, il s'agit d'une maladie d'Addison typique répondant bien, pour ses signes habituels, à la thérapeutique hormonale, mais remarquable par l'apparition, à la suite d'une implantation massive de DOCA, d'un signe inhabituel consistant en une contracture douloureuse permanente frappant électivement quelques groupes musculaires. Cette contracture a résisté à toutes les tentatives thérapeutiques, puis cédé complètement sous l'action d'un traitement par la cortisone.

	Lipides (gr.)	Cholestérol (gr.)	Protides totaux (gr.)	Sérine (gr.)	Globuline (gr.)	S/G	Fibrinogène (gr.)	Prothrombine (taux %)	Glucose sanguin (gr.)	Urée (gr.)	Acide urique (mg.)	Créatinine (mg.)	Phosphore (mg.)	Activité phosphatase (Unité King)	Calcium (mg.)
Avril 48									0,98	0,20					
Novembre 48									0,76						
Janvier 49															108
Mars 49															
Janvier 50	5,58		58	39	29	1,34									118
Juillet 50															
19-1-51								90	0,68	0,27	50				
22-1-51	4,5	1,6	86				5,5								
25-1-51									0,68	0,27			55	19	110
27-1-51													43	6,5	
1-2-51												29			
16-2-51		1,85	66	34,5	31,5	1,08		100	0,82	0,20	25		68	9	95
5-3-51			80	41	39	1, »		100	1, »	0,35	66		48		98
16-3-51	5,5	1,48	60	26	34	0,8	6,5	95	1,04	0,40			35	12	95
28-3-51															
30-3-51	5,6	1,8	56	33	23	1,4	5,5		0,70	0,25	32		45	15	92
13-4-51								100	1,10	0,32			50	7	
17-4-51			83	46	37	1,2					26				95
19-4-51	6,25	1,85					3,63								
27-4-51															
28-4-51								100	0,80	0,40	34		63	4	92
30-4-51	5,70	1,50	88	43,5	44,5	1, »	4,10								

	Potassium (mg.)	Sodium (gr.)	Chlore globulaire (gr.)	Chlore plasmatique (gr.)	Chlorure total (gr.)	Indice de chloruration	Glutathion total (mg. p. 100 cc.)	Glutathion réduit (mg. p. 100 cc)	Glutathion oxydé (mg. p. 100 cc.)	B.W.	Réserve alcaline (taux %)	Vitesse de sédimentation (1re heure)	Verne résorcine	17-cétostéroïdes (mg. p. jour urine)	11-oxystéroïdes (mg. p. jour urine)
Avril 48	256	3,30	2,47	3,72	3,27	2,38	38,4	28	10,4	neg.		2			
Novembre 48	285		1,97	3,90	3,20	2,49						14			
Janvier 49	217	3,37												4,8	
Mars 49			2,39	3,63	3,06	1,96						10			
Janvier 50	286	3,12	2,21	3,15	2,78	1,85				neg.					
Juillet 50												5	9		
19-1-51	208	3,42													
22-1-51				3,4							62		14	2,4	
25-1-51															
27-1-51															
1-2-51															
16-2-51			1,92	3,55	2,72						74	4	34	5,2	3,8
5-3-51												5		5,1	
16-3-51		3,40	1,85	3,6	2,79							4	21	8,3	2,4
28-3-51	190	3,52													
30-3-51			1,86	3,58	2,84						72	9	1		
13-4-51												10	18	9	
17-4-51	190	3,45									64				
19-4-51			1,78	3,58	2,97							22	21		
27-4-51															
28-4-51	220	3,18									68			9	
30-4-51			1,91	3,71	2,82										

2° Commentaires sur les observations

Avant d'opter pour la nature strictement musculaire des curieux syndromes dont nous venons de relater l'évolution, plusieurs autres diagnostics étiologiques doivent être envisagés.

L'origine primitivement articulaire du trouble s'offre en premier à la discussion. En raison des arthralgies du début, on peut concéder qu'avant tout traitement il existait déjà une arthite latente. Cette arthrite pourrait avoir subi une poussée sous l'influence de la thérapeutique hormonale et être devenue le point de départ d'une contracture réflexe. En effet, il est bien connu que l'acétate de désoxycorticostérone est susceptible à forte dose de produire des lésions au niveau des articulations. Expérimentalement, chez le rat, Selye a montré qu'après vingt jours de surdosage en doca presque tous les animaux autopsiés présentent « des hydarthroses, un œdème du tissu conjonctif périarticulaire et, plus tard, de la dégénérescence hyaline puis de la nécrose du tissu mésothélial de la synoviale. Au voisinage apparaît un tissu de granulation et un ensemble de formations ayant l'aspect du nodule d'Aschoff ». Mais, en clinique humaine, les lésions n'atteignent pas cette ampleur. De Gennes, ainsi que Laroche, n'ont guère observé, chez l'Addisonien surtraité, que des arthralgies, quelquefois accompagnées d'hydarthroses, mais sans anomalie radiographique appréciable (de même, à l'examen radiographique, nos deux malades présentaient des articulations sensiblement normales). Or, les processus morbides générateurs de contractures réflexes sont habituellement ceux qui, comme les ostéoarthrites tuberculeuses par exemple, entraînent de gros dégâts articulaires. Quoi qu'il en soit, il n'a pas été signalé de contracture accusée et durable au cours des arthrites produites par la doca, pas même en présence des lésions importantes provoquées expérimentalement chez l'animal. Pourtant, il est

peu vraisemblable qu'un syndrome de crampes musculaires approchant en intensité celui présenté par nos deux malades ait pu passer inaperçu. C'est pourquoi il nous semble beaucoup plus naturel d'admettre que les arthrites résultant d'un surdosage en désoxycorticostérone n'engendrent pas de contracture réflexe, ce qui nous conduit à abandonner cette première hypothèse étiologique.

L'origine primitivement nerveuse ou, plus exactement, l'origine névropathique du trouble peut encore être discutée. Nous avons vu que, chez notre deuxième malade, le diagnostic de camptocormie fut envisagé. En effet, cette affection qui survient généralement à la suite d'un choc traumatique ou émotionnel violent (éclatement d'obus), consiste en l'adoption par le sujet malade d'une attitude vicieuse comportant une incurvation du tronc et une demi-flexion des jambes.

Dans les cas qui nous occupent, il fallut renoncer à cette hypothèse; on ne retrouvait aucun traumatisme dans les antécédents; l'état mental était satisfaisant; enfin, l'attitude vicieuse persistait en décubitus alors que chez les psychopathes, elle se résoud dans cette position.

En définitive, nous concluons à l'origine primitivement musculaire des contractures douloureuses décrites dans nos deux observations. Nous pensons que cette manifestation, qui se présente comme une complication du traitement de l'insuffisance surrénale lente, doit constituer un nouveau chapitre de la pathologie endocrino-musculaire. Par cette interprétation, nous rejoignons la conception de Thorn et les deux observations que nous avons pu présenter ne viennent qu'illustrer les constatations déjà faites par cet auteur. En effet, les tableaux cliniques de nos deux malades sont parfaitement en accord avec la description, si succincte soit-elle, qu'il donnait en 1942 et que nous avons reproduite en début de chapitre. La topogra-

phie du syndrome est la même (cuisse, muscles abdominaux), l'attitude des malades identique (incurvation en S italique), les circonstances d'apparition du trouble (après quelques semaines d'opothérapie chez des sujets très asthéniés et arthralgiques) absolument comparables. Sans aucun doute, il s'agit bien du même syndrome.

Dans les deux observations que nous avons rapportées, avant l'installation de la contracture, avant l'institution de toute thérapeutique hormonale, les malades se plaignaient déjà de douleurs musculaires.

Nous pensons que ces algies précocement apparues entrent dans le cadre des myalgies hyposurrénaliennes auxquelles nous avons consacré un chapitre spécial. En effet, la doca les fit régresser, tout particulièrement dans l'observation n° 2. Nous croyons qu'elles ne doivent pas être confondues avec les douleurs qui, secondairement, accompagnèrent la contracture et qui, semble-t-il, résultent tout simplement de l'excitation produite au niveau des éléments sensitifs par la tension permanente du muscle. Les deux types de myalgie sont de nature différente : l'un est d'origine hypohormonale et relève d'une perturbation d'ordre humoral, l'autre est plutôt d'origine hyperhormonale et relève d'une perturbation d'ordre mécanique.

Toutefois, il est possible que contractures et myalgies prennent naissance avec prédilection sur le même terrain. Autrement dit, il se peut que l'Addisonien prédisposé, avant tout traitement, aux myalgies spontanées, soit également prédisposé aux contractures une fois le traitement institué.

II. — PHYSIOPATHOLOGIE

Parlant des contractures, « Il est possible, écrit Thorn, que cette complication résulte d'une rétention chlorurée excessive dans les tissus et tout particulièrement dans les tendons. »

En fait, la physiopathologie du syndrome de contracture musculaire apparaissant chez l'Addisonien en cours de traitement n'est pas percée.

Il est à peu près certain, étant données les circonstances d'installation du trouble, que l'apport exogène de minéralocorticoïdes est un facteur déterminant de premier plan.

Mais faut-il en conclure nécessairement que la contracture est, comme la paralysie, la conséquence d'un surdosage thérapeutique ?

Cela n'est pas évident. Bien plus, si l'on se réfère aux quantités de sodium et de potassium trouvées dans le sang de nos deux malades au plus fort de l'évolution du syndrome, il ne semble pas possible d'adopter ce point de vue. En effet, contrairement à ce qu'on observe dans les paralysies, le taux de ces substances reste sensiblement voisin de la normale.

Dans ces conditions, l'explication fournie par Thorn offre prise à la critique. Sans être impossible, une accumulation de sel dans les tissus et dans les tendons paraît peu vraisemblable en l'absence d'élévation de la chloronatrémie.

Contre l'hypothèse d'un surdosage thérapeutique, d'autres objections viennent encore s'inscrire. C'est ainsi que Thorn, ayant tenté, dans un cas, la suppression momentanée du sel et de la doca, n'obtint aucune amélioration par cette méthode. De même, chez nos deux malades, aucune atténuation des contractures n'a été notée aux moments où la nécessité d'un nouvel implant se faisait sentir.

S'il n'y a pas surdosage, quel est alors le rôle joué par la thérapeutique hormonale dans le déterminisme des contractures ? Il faut avouer que nous ne le savons pas. Il n'est pas impossible que l'apport exogène de doca intervienne en rompant, entre les différents groupes plus ou

moins antagonistes (Lichtwitz) des hormones corticales, un équilibre indispensable. Il n'est pas impossible encore que cet apport intervienne plus simplement en accentuant un déséquilibre déjà spontanément amorcé par la maladie elle-même, dans certaines de ses formes, du fait d'une inhibition inégale des différentes sécrétions de la glande.

Mais ceci n'est qu'une hypothèse. L'action bienfaisante exercée par la cortisone dans notre deuxième observation nous permet cependant de l'émettre. On peut supposer, en effet, que cette thérapeutique a eu pour action de ramener à la normale un rapport minéralocorticoïdes-glucocorticoïdes préalablement bouleversé par l'apport exogène prolongé de doca. Selon cette hypothèse, le trouble initial, spécifique des formes de la maladie d'Addison devant se compliquer de contractures en cours de traitement, consisterait essentiellement en un déficit sécrétoire plus accusé pour les glucocorticoïdes que pour les autres hormones surrénales. La grande asthénie et l'atteinte articulaire qui précèdent l'apparition de la contracture trouveraient alors une explication. En effet, les glucocorticoïdes sont très actifs contre l'asthénie et sont encore plus efficaces contre les processus arthritiques dont ils représentent peut-être l'agent préventif physiologique. On comprend qu'en leur absence ces deux manifestations cliniques prennent une grande acuité.

En définitive, toutefois, même en supposant le bien fondé de l'hypothèse précédente, le problème de la physiopathologie des contractures est loin d'être résolu. Comment un déséquilibre entre minéralo et gluco corticoïdes peut-il aboutir à un tableau de crampes musculaires ? Pourquoi ces crampes vont-elles affecter exclusivement certains groupes de muscles en épargnant les autres ? Ces questions, et beaucoup d'autres, restent sans réponse... Bien des recherches sont encore nécessaires pour parfaire la con-

naissance de cet aspect très particulier de la pathologie endocrino-musculaire.

Néanmoins, nous pensons que ce curieux syndrome méritait d'être signalé, ne serait-ce qu'en raison de sa ténacité. Entretenant une impotence et un endolorissement permanents, il peut, des années durant, confiner les malades au lit dans la souffrance et l'inaction. Les résultats obtenus dans notre deuxième observation font espérer que la cortisone peut venir à bout de cette pénible complication. Cette médication devra donc être mise en œuvre toutes les fois qu'une contracture douloureuse s'installera au cours d'un syndrome addisonien. Telle est la conclusion pratique qui se dégage de cet exposé.

CONCLUSIONS

I

L'insuffisance surrénale lente peut donner spontanément naissance à trois ordres de manifestations musculaires : l'asthénie, l'atrophie et la douleur.

1° L'asthénie n'a pas une physionomie clinique qui lui soit propre. Le critère de sa nature addisonienne réside dans son contexte symptomatique et humoral. Elle ne présente aucune parenté avec la fatigabilité des myasthéniques ou l'adynamie des myopathiques; par contre, en accord avec les théories actuelles sur le syndrome général de l'adaptation, certains états d'épuisement passager survenant après un surmenage de l'organisme peuvent lui être apparentés.

Au point de vue physiopathologique, l'asthénie est engendrée par l'association de plusieurs facteurs : Les uns relèvent d'un déficit en hormones minéralocorticoïdes. Ce sont : la toxicité sanguine, la mauvaise absorption des sucres au niveau de l'intestin, l'hémoconcentration avec chloropénie, et l'hétérochronisme nerf-muscle. Les autres relèvent d'un déficit en hormones glucocorticoïdes. Ce sont l'hypoglycémie, qui joue le rôle majeur dans le déterminisme de l'asthénie et la chute des réserves glycogéniques du foie et des muscles. Enfin, l'hypotension artérielle et le déficit en hormones androgénoprotéiques interviennent peut-être, pour une part, dans la genèse de ce trouble, dont la thérapeutique devrait comporter l'association de la doca et de la cortisone.

2° L'atrophie, qui porte sur la fibre musculaire, apparaît dans certaines formes cliniques de l'insuffisance surrénale lente. Les amyotrophies qui surviennent parfois à l'occa-

sion de maladies chroniques ou de processus cancéreux lui sont peut-être apparentées.

Chaque groupe des hormones cortico-surrénales semble jouer un rôle dans le déterminisme de ce syndrome dont la physiopathologie n'est pas encore clairement élucidée.

3° Les myalgies, banales sous leur forme atténuée, peuvent quelquefois, par leur intensité, dominer le tableau clinique de la maladie d'Addison et faire dangereusement errer le diagnostic. Elles ne s'accompagnent ni d'atrophie, ni de raideur, ni de gonflement. Certains autres types de douleurs musculaires survenant dans des circonstances diverses peuvent peut-être leur être apparentés.

Au point de vue physiopathologique, on a invoqué, pour expliquer ce syndrome, un déséquilibre sécrétoire perturbant le rapport minéralocorticoïdes-glucocorticoïdes. On a également incriminé une surcharge des humeurs en ions K. Aucune de ces hypothèses n'étant exempte de sérieuses critiques, la pathogénie du trouble reste à découvrir. Sa thérapeutique se confond avec celle du syndrome addisonien.

II

Au cours du traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de désoxycorticostérone, deux ordres de manifestations musculaires : la paralysie et la contracture, peuvent être observés

1° La paralysie apparaît brutalement à la suite d'un apport massif de doca, rapidement administré sous forme injectable. C'est une paralysie flasque, sans contexte neurologique, pouvant affecter, à des degrés divers, toute la musculature, mais prédominant nettement au niveau des muscles extenseurs de la nuque, des mains et des pieds. Elle est d'installation soudaine et regresse très vite lorsque le surdosage hormonal est corrigé.

L'expérimentation chez l'animal et l'observation clinique chez l'homme ont établi que ce syndrome musculaire est lié à une chute importante de la kaliémie. C'est pourquoi il importe de ne pas donner à l'Addisonien traité par la doca un régime carencé en sels de potassium.

2° La contracture, dont nous rapportons deux observations inédites, survient après quelques semaines ou quelques mois de traitement hormonal suivi. Elle apparaît progressivement chez des sujets qui présentaient, au préalable, une asthénie marquée et quelques arthralgies. Elle prédomine au niveau des masses lombaires, des muscles abdominaux, des fléchisseurs de la jambe, et des adducteurs de la cuisse. Elle fixe le malade dans une attitude caractéristique : tronc infléchi en avant, membres inférieurs en demi-flexion, et donne au corps une incurvation en S italique qui persiste en position couchée.

Cet état peut évoluer pendant des années, allant d'atténuations en recrudescences. Il s'accompagne de douleurs et d'impotence. Il peut régresser et disparaître spontanément. Essayée dans un cas, la cortisone amena, de manière apparemment durable, la sédation quasi-complète du trouble.

La contracture est primitivement musculaire. Il ne s'agit ni d'une manifestation réflexe à point de départ articulaire ni d'une manifestation d'ordre psychopathique.

La physiopathologie de ce nouveau syndrome surrénomusculaire n'est pas élucidée. Il semble qu'elle ne consiste pas, à proprement parler, en un surdosage thérapeutique, dont aucun des éléments du tableau clinique ne peut être mis en évidence. Elle consiste peut-être, du fait de l'apport extérieur de doca, en une rupture de l'équilibre des proportions que les différentes hormones cortico-surrénales doivent conserver entre elles.

Cette complication, pénible et tenace, est justiciable d'une tentative de traitement par la cortisone.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Bordeaux, le 15 Décembre 1951.
le Doyen,
G. PORTMANN

VU :
Le Président de Thèse :
E. AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 19 Décembre 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Abelous E. et Langlois P. — Note sur l'action toxique du sang des mammifères après la destruction des capsules surrénales. *C.R. Soc. Biol.* 388, 1892.

Abelous E. et Lassale. — Origine humorale de la parésie consécutive à la destruction des surrénales. *C.R. Soc. Biol.*, 103; 475; 1930.

Althausen T.L., Anderson E.M. et Stockholm. — Effect of adrénalectomy and of NaCl on intestinal absorption of dextrose. *Pr. Soc. Exp. Biol. et Méd.* 40; 342-344; 1939.

Arden *F.* — Expérimental observation on potassium overdosage. *Austral J. of. exper. biol. and Médical Science,* 12; 121; 1934.

Ashburry W.T. — Fundamentals of fibre structure. *Ann. Rev. Biochem.* 8; 113; 1939, et *Proc. Roy. Soc.* 129; 307; 1940.

Bergouignan M. et Texier L. — Le problème général des myosites dans la poïkilodermatomyosite. *in Journées nationales de dermatologie et de prophylaxie antivénérienne, Bordeaux-Biarritz,* 25-26 mai 1950, Bière éditeur, Bordeaux 1950.

Bergouignan M. — Physiologie du cortex surrénal. Notions nouvelles et applications cliniques. *Journal de Méd. de Bordeaux,* 1; 205-211; 1951.

Britton S.W. and Kline R.F. — The relative effects of désoxycorticostérone and whole cortico adrénal extract on adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.* 133; 503-510; 1941.

Brown M.R., Currens J.H., Marchand J.F. — Muscular paralysis and électrocardiographic abnormalities resulting from potassium loss in chronic néphritis. *J.A.M.A.*, 124; 545-548; 1944.

Chauchard P., Mazoué H. et Chalopin H. — Troubles neuromusculaires chez le rat après surrénalectomie. *C.R. Soc. Biol.*, 137; 207; 1943.

Chauchard B. et P. — Nouvelles recherches sur la métachronose de fatigue. *C.R. Soc. Biol.*, 358; 1946.

Chauchard P. — Action de la doca sur le système nerveux. *C.R. Soc. Biol.*, 137; 175; 1943.

Christensen E.H. und Hansen O. — Hypoglykämie arbeits förhigkeit und Ermüdung. *Skand arch. physiol.*, 81; 172-179; 1939.

Claude H. et Vincent Cl. — Un cas de myasthénie bulbospinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut être à une insuffisance surrénale. *Rev. de neurologie*, 15 juillet 1908, *in Soc. neurol.*, 2 juillet 1908, et *Revue de neurol.*, 30 déc. 1908, *in Soc. Neurol.*, 3 décembre 1908.

Claude H. et Verdun P. — Asthénie musculaire grave paralytique après infection cutanée staphylococcique guérie par opothérapie surréno hypophysaire. *Revue Neurol.*, 30 juillet 1910; *in Soc. Neurol.*, 7 juillet 1910.

Cruz Fernandez. — Métabolisme de la créatina en las enfermedades musculares. *Thèse* Madrid, 1936.

De Gennes, Mahondeau D. et Bricaire H. — Manifestations rhumatismales provoquées par les injections ou les implants de doca. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 532-534, 1947.

Everse J.R. et De Frémery P. — On a méthod of measuring fatigue in rats and its application for testing the suprarénal cortical hormone. *Acta Brev. Néerl.*, 11; 152-153; 1932.

Fabre R. et Rougier G. — Fatigue et surmenage, *in Physiologie Médicale*, p. 1063; Maloine, Editeur, Paris 1950.

Ferebee J.W., Donald Parker, Carnes W.H., Gerity M.K., Atchley D.W., Loeb R.F. — Certain effects of doca. The dévelopment of diabétis insipidus and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Am. J. Physiol.*, 135; 230-237; 1941-42.

Gougerot H. — Lupus érythémateux myasthénique. Insuffisance surrénale. *Presse Médicale*, 52; 1051-1052; 1935.

Guichard A., Creyssel R., Contet et Guillermet. — Myopathie addisonienne fruste. *Lyon Médical*, 5; 69.73; 1947.

Hedinger C. — Zur pathologie der skelettmuskulatur. Myalgien als führendes symptom gewiser Fälle Addisonscher Krankheit. *Schweiz. Méd. Wschr.* 6; 135; 1950.

Holler J.W. — Potassium déficiency occuring during the treatment of diabétic acidosis. *J.A.M.A.* 131; 1186-1189; 1946.

Houget J. — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie.... Variations de composition du muscle, du sang et du foie après un travail musculaire prolongé. *Ann. Physiol.* 9; 277-302; 1933.

Indemans J.W. — Myasthénia gravis pseudo paralytica. *Néderl. Tidjschr. Voorgeneesk*, 19 août 1905.

Ingle D.J. — Work performance of adrénalectomized rats treated with corticostérone chemically related compounds. *Endocrinology*, 26; 472-577; 1940.

— Work capacity of the adrenalectomized rats treated with cortin. *Am. J. Phys.*, 116; 622-625, 1936.

— Work performance of adrénalectomized rats treated with 11-désoxycorticostérone sodium phosphate and 11-désoxy-17-hydroxycorticostérone. *Am. J. Physiol.* 133 ;676; 1941.

— Quantitative assay of adrénal cortical hormones by muscle work test in adrenalectomized néphrectomized rats. *Endocrinology,* 34; 191-202; 1944.

Ingle D.J., Nilson H.W., et Kendall E.C. — Effects of cortin on concentration of some constituents of blood of adrénalectomized rats. *Am. J. Phys.* 118; 302-308; fév. 37.

Kane C.A et Weed L. — Myasthénia gravis associated with adrénocortical insufficiency. *The New England Journal of Médicine,* 14 déc. 1950.

Kayser C. — Physiologie du travail et du sport. Hermann et C^ie^, Editeurs, Paris 1947.

Keith N.M., Osterberg A.E. et Burchell H.B. — Some effects of potassium salts in man. *Ann. of Int. Méd.* 16; 879-892; 1942.

Kendall E.C. — The function of the adrénal cortex. *J.A.M.A.* 116; 2394; 1941.

Kuhlmann. — A propos du traitement de la maladie d'Addison par la doca. *Presse Médicale,* 284, 26 avril 1947.

Laroche G. — Rhumatisme subaigu des genoux chez des Addisoniens traités par l'acétate de désoxycorticostérone. *Bull. et mém. Soc. Hôp. Paris,* 616-618; 1947.

Lhermitte F. — La myasthénie. *in Pathologie Médicale de Pasteur Vallery Radot, J. Hamburger et F. Lhermitte,* t. 2, p. 723, Flamarion, Editeur, Paris 1951.

Lichtwitz A. — Le traitement hormonal des formes inflammatoires du rhumatisme. *Sem. Hôp. Paris,* 25; 2398; 49

Mach R.S. — Les hormones cortico-surrénales. *Deuxième journée de thérapeutique clinique de Genève.* Albert Sikra, Editeur, 1945.

Mach R.S. et Mach Evelyn. — Les effets métaboliques de la cortisone, et de l'A.C.T.H. *Exposés annuels de Biochimie Médicale,* 13^e^ série, Masson et C^ie^, Editeurs, Paris 1951.

Maes J. — Etude de l'asthénie surrénoprive de la grenouille. *C.R. Soc. Biol.* 121; 848; 1936.

Maranon G. — Syndromes Surréno-musculaires. *Journal Médical Français.* 26; 367; 1937.

— Sur quelques problèmes de la physiopathologie surénale. *Presse Médicale.* 974; 1937 (1).

Moore R.M. — The stimulation of périphéral nerve éléments subserving pain sensibility by intra artérial injections of neutral solutions. *Am. J. Phys.,* 110; 191-197; 1934.

Mussio Fournier J.C., Torrents E., et Garcia Austt E. — Altérations de l'électromyogramme dans un cas de maladie d'Addison. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris,* 707-709; 11 juil. 1947.

Nicholson W.M. et Branning W.S. — Potassium déficiency in diabétic acidosis. *J.A.M.A.,* 134; 1292-1294; 1947.

Pagès. — Contribution à l'étude pathogénique des myopathies. *Thèse* Montpellier, 1924.

Puddenz R.H., Mc Intosh et Mc Eachern. — The role of potassium in familial périodic paralysis. *J.A.M.A.,* 25; 2253; déc. 1938.

Reichstein T. — Ueber Bestandteil der Nebennierenrinde. *Helv. chim. Acta.* 19; 1107-1126; 1936 et 21; 1197; 1938

Reinecke E.M. et Kendall E.C. — Comparison of influence of some crystalline hormones of adrénal cortex on déposition of glycogen in liver. *Endocrinology.* 32; 505-508; juin 1943.

Roch, Demole et Duchosal. — Un cas de myasthénie progressive traité avec succès par l'opothérapie cortico-surrénalienne. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris.* 50; 113-117; février 1934.

Selye H., Sylvester, Hall et Leblond. — Production hormonale des arthrites, *J.A.M.A.,* 124; 201-207; 1944.

Sendrail M. — Quelques accidents de l'insulinothérapie chez les diabétiques. *Journal de Médecine de Bordeaux,* N° spécial; p. 136; 1951.

Sezary A. — Les syndrome surréno-musculaires. *La Semaine Médicale,* Paris, 61-64; février 1913.

— Surrénalites scléreuses. *Thèse,* Paris 1909.

Sezary A. et Lenègre J. — Maladies endocriniennes. *in Précis de Pathologie Médicale,* t. 8; p. 63-66; Masson et C^ie^, Editeur, Paris 1946.

Silverstein. — Familial périodic paralysis. *Arch. Neuropsych.,* 51; 103-105; 1944.

Sitsen A.E. — Myasthénia gravis pseudo paralysis. *Semaine Médicale,* 1909.

Soffer I.J. — Effect of A.C.T.H. in myasthénia gravis with tumor of thymus. *J. M^t^ Sinaï Hospital.* 13; 73-82; 1948.

Thorn G.W. and Firor W.M. — Désoxycorticostérone acétate thérapy in Addison's disease. Clinical considérations. *J.A.M.A.,* 114; 2517; 1940.

Thorn G.W. Dorrance S.S. and Day E. — Addison's disease : évaluation of synthétic doca thérapy in 158 patients. *Ann. of Internal Méd.,* 16; 1053; 1942.

Thorn G.W. and Clinton M. — Métabolic changes in a patient with Addison's disease following the onset of diabetes mellitus. *Journal of Clin. Endocrinology,* 3; 335-344; 1943.

Torda C. et Wolff H.G. — Effects of ester extract of thymus on synthésis of acétylcholine. *Proc. Soc. expér. biol. et Médic.* 57; 69-72; 1944.

— Effects of organ extracts and their fraction on acéthylcholine synthésis. *Am. J. Physiol.,* 148; 417-423; 1947.

— Effect of A.C.T.H. on neuromuscular fonction in patients with myasthénia gravis. *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.* 71; 432-435; 1949.

URECHIA C.I., DRAGONIN L. et M^me^ RESTEZEANU. — Maladie d'Addison avec tension artérielle normale et rétention de potassium. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris,* 51; 300-301; mars 1935.

VERZAR F. — Muskulermüdung und Nebenniere (mit einer théorie der muskuler kontraktion). *Schweiz. Méd. Wschr,* 660; 1942.

VERZAR F. und MOTIGEL C. — *Helv. Chim. Acta,* 25; 22; 1941.

TABLE DES MATIERES

Introduction 9
L'Asthénie 12
Les Amyotrophies 55
Les Myalgies 60
Les Paralysies 72
Les Contractures 84
Conclusions 101
Bibliographie 105